

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft I
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. D. Cremer

Probleme der Bedarfsermittlung
dargestellt am Beispiel des Thiamins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Landwirtschaftlichen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Maria Wagner
aus Frankfurt/Main

Gießen 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545931_0015

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft I
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. H. D. Cremer

Probleme der Bedarfsermittlung
dargestellt am Beispiel des Thiamins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Landwirtschaftlichen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

eingereicht von
Maria Wagner
aus Frankfurt/Main

Gießen 1970

Dekan: Prof. Dr. R. Wassmuth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.D. Cremer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Brune

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 12. 1970



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Grundlagen der Bedarfsbestimmung	6
2.1. Bestimmungsmethoden für Thiamin und Thiaminpyrophosphat	11
2.1.1. Biologische Methoden	11
2.1.2. Mikrobiologische Methoden	13
2.1.3. Chemische und physikalische Methoden	15
2.1.4. Biochemische Methoden	17
2.2. Kriterien der Thiaminversorgungslage	19
2.2.1. Ermittlung physiologischer Größen	19
2.2.1.1. Wachstum und Gewicht	20
2.2.1.2. Grundumsatz	21
2.2.2. Die Ermittlung des Leistungs- und Gesundheitszustandes	22
2.2.2.1. Körperliche und geistige Leistungsfähigkeit	23
2.2.2.2. Allgemeine, klinische Symptome	24
2.2.2.3. Psychische Symptome	26
2.2.2.4. Neurologische Symptome	28
2.2.3. Untersuchungen in Exkreten	30
2.2.3.1. Schweiß	31
2.2.3.2. Kot	31
2.2.3.3. Harn	32

	Seite
2.2.4. Untersuchungen in Organen und	
Blut	47
2.2.4.1. Thiamin	47
2.2.4.2. Enzymaktivitäten	55
2.2.4.3. Metaboliten des Kohlen- hydratstoffwechsels	60
2.2.5. Ableitung des Bedarfs von	
tierischen Bedarfszahlen	67
2.2.5.1. Die Cowgill-Formel	67
2.2.6. Ableitung des Bedarfs von dem	
Verzehrmuster und dem Gesundheits- zustand großer Bevölkerungsgruppen	72
2.2.6.1. Ermittlung des Thiamin- verzehrs aus dem Nahrungs- verbrauch	72
2.2.6.2. Ermittlung der Thiamin- aufnahme pro Kopf und Tag	74
2.2.6.3. Feststellung des Gesund- heitszustandes	74
3. Die Festlegung des Bedarfs	77
3.1. Die Bedeutung verschiedener Untersuchungs- methoden bei der Ermittlung des Bedarfs	79
3.2. Faktoren, die die Bedarfshöhe beeinflus- sen	92
3.2.1. Nahrungszusammensetzung	92
3.2.2. Stoffwechseleränderungen	97
3.2.3. Klima	98
3.2.4. Körpergewicht und Körpergröße	100
3.2.5. Arbeitsleistung	100
3.2.6. Krankheiten	102
3.2.7. Pharmaka	103

	Seite
3.3. Die Festlegung des Bedarfs in einigen Ländern	105
3.3.1. Der Bedarf Erwachsener	114
3.3.2. Bedarfsempfehlungen für Gruppen mit besonderen Belastungen	120
3.3.2.1. Schwangere	120
3.3.2.2. Stillende Frauen	122
3.3.2.3. Säuglinge	123
3.3.2.4. Kinder und Jugendliche	125
3.3.2.5. Ältere Menschen	125
4. Die Deckung des Bedarfs	127
4.1. Faktoren, die die Bedarfsdeckung beeinflussen	127
4.1.1. Nahrungsmittel	128
4.1.2. Zusammensetzung und Zubereitung der Nahrung	132
4.1.3. Thiaminzerstörende Faktoren	137
4.1.4. Resorption	138
4.1.5. Stoffwechselstörungen, Krankheiten und Pharmaka	141
4.1.6. Ökonomische Faktoren	141
4.1.7. Sozio-kulturelle Faktoren	142
4.2. Die Thiaminversorgung in einigen Ländern	144
5. Zusammenfassung	149
6. Literaturverzeichnis	153
7. Abkürzungsverzeichnis	184

1. EINLEITUNG

Die ernährungswissenschaftliche Forschungsarbeit der letzten rund 100 Jahre hat Klarheit darüber gebracht, welche Nährstoffe der Mensch zur Erhaltung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit braucht.

Für den Bedarf an Kalorien und einer Reihe von Nährstoffen bestehen recht genaue quantitative Vorstellungen, bei einer großen Anzahl liegen aber exakte Angaben über die Höhe des Bedarfs nicht vor. Aus verschiedenen Gründen sind Kenntnisse über die optimale, quantitative Versorgung mit allen lebensnotwendigen Stoffen für den einzelnen Menschen und für grössere Gemeinschaften bedeutsam.

Die Nahrungsmenge, die ein Lebewesen zur Aufrechterhaltung seiner Lebensfunktionen aufnimmt, wird innerhalb bestimmbarer Grenzen von der Intensität und dem Ausmaß des Stoffaustausches mit seiner Umwelt bestimmt, aber auch von dieser Umwelt selbst. Die Durchgänge sind fließend, genau so aber die Grenzen zwischen optimalem und marginalem Stoffaustausch. Trotzdem kann eine Spanne definiert werden, innerhalb der alle Lebensfunktionen und damit volle Gesundheit gesichert sind. Aus der Versorgungslage, die innerhalb dieser Spanne feststellbar ist, kann der Bedarf abgeleitet werden. Unter Bedarf wird dann die Menge eines Nährstoffes verstanden, die notwendig ist, um die physische Existenz eines Lebewesens zu garantieren. Dabei werden verschiedene Grade unterschieden:

a) Der Minimalbedarf

Unter Minimalbedarf wird die Menge eines Nährstoffes verstanden, die die Aufrechterhaltung der Gesundheit garantiert und Krankheiten verhindert (HOLT (1944), BRO-RASMUSSEN (1958 a u. b), WILLIAMS et al.(1943 b), REIZENSTEIN et al.(1964)). WILLIAMS et al. (1943 b) unterscheiden zusätzlich zwischen

normalem und abnormalem Minimumbedarf. Beim normalen Minimumbedarf wird die Gewebefunktion bei normaler Konzentration von Stoffwechselmetaboliten aufrechterhalten, während bei dem abnormalen Minimumbedarf die Konzentration der Stoffwechselmetaboliten bereits erhöht ist, obwohl die Funktionen noch normal ablaufen.

b) Die obere Grenze der Zufuhr

Bei einigen Nährstoffen kann die Überschreitung der oberen Zufuhrgrenze zu Gesundheitsstörungen führen, z.B. geschieht das bei Überdosierungen der Vitamine A und D. Manchmal ist die Überschreitung einer oberen Grenze aus ökonomischen Gründen nicht wünschenswert, etwa beim Eiweiß.

c) Die optimale Zufuhr

Unter optimaler Zufuhr wird die Menge verstanden, die für das betreffende Individuum Gesundheit, körperliche und geistige Leistungsfähigkeit, Funktionsfähigkeit aller Organe und Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten garantiert. Die Bedarfsempfehlungen der Ländern sind so gehalten, daß die optimale Zufuhr für den größten Teil der Bevölkerung gewährleistet ist.

Die Frage nach dem Bedarf an Nährstoffen taucht heute öfter denn je auf. Die freie Nahrungswahl aus einem reichhaltigen Lebensmittelangebot ermöglicht eine bewußtere Gestaltung der Ernährung nach objektiven Gesichtspunkten. Das ist aber nur möglich, wenn klare Vorstellungen über den Bedarf an allen Nährstoffen vorliegen und breiten Verbraucherkreisen zugänglich gemacht werden. Auch für die ärztliche Therapie und Prophylaxe ist die Kenntnis des Bedarfs unerläßlich, denn vielfach sind, besonders in den Ländern mit reichem Nahrungsangebot, subklinische Krankheitssymptome auf ungenügende Bedarfsdeckung infolge falscher Nahrungswahl zurückzuführen. Lebensmittelzusatzstoffe können den Bedarf senken oder erhöhen.

Be- und Verarbeitung von Lebensmitteln verursachen manchmal Verluste an wichtigen Nährstoffen, sind aber vielfach auch von Vorteil für die Nährstoffverwertung im Organismus. Es ist, wie aus den wenigen Beispielen hervorgeht, sinnvoll zu überprüfen, ob die Bedarfsempfehlungen unter den heutigen Lebensbedingungen nicht einer neuen Bearbeitung bedürfen.

Der zunehmende Wandel von der individuellen Familienkost hin zur Gemeinschaftsverpflegung und zu vorgefertigten Mahlzeiten verlangt besondere Sorgfalt bei der Planung der Nahrungszubereitung. Über die Qualität der abgegebenen Verpflegung kann nur dann ein objektives Urteil abgegeben werden, wenn die angebotenen Nährstoffe mit dem Bedarf korreliert werden.

Genaue Bedarfskenntnisse sind für die Produktion und Bereitstellung von Nahrungsgütern für große Bevölkerungsgruppen notwendig. Die Regierungen brauchen für ihre Ernährungspolitik Richtlinien, die auf dem Bedarf der betreffenden Bevölkerungsgruppe basieren. Beginnend bei dem Einfluß auf Produktion, Import und Export von Nahrungsgütern bis hin zu den Ausgaben für Vorsorge- oder Hilfsmaßnahmen und den Empfehlungen für Rationierungen in Katastrophenfällen, spannt sich der Rahmen der Verantwortlichkeit der Regierungen und deren beauftragten Institutionen für ausreichende und gesunderhaltende Versorgung der Bevölkerung zu sorgen.

Die Anreicherung von Nahrungsmitteln mit wichtigen Nährstoffen bedarf der Rechtfertigung vom Bedarf der infrage kommenden Bevölkerungsgruppe her.

Leider bereitet es noch immer Schwierigkeiten, den Bedarf bei einer Reihe von Nährstoffen zu ermitteln. Verhältnismäßig einfach ist die Ermittlung des Minimalbedarfs dann, wenn er durch Bilanzgleichgewicht festzustellen ist, und wenn die Speicherung im Körper gering ist, wie das bei N oder Na der

Fall ist. Bei großer Speicherung eines Nährstoffes im Körper, wie z.B. bei Ca, ist es schon schwieriger den Bedarf durch Bilanzgleichgewicht zu ermitteln. Über die optimale Zufuhr eines Nährstoffes sagt der Bilanzausgleich nicht genügend aus, z.B. beim Eiweiß. Der Bilanzausgleich sagt gar nichts aus, wenn der betreffende Nährstoff im Stoffwechsel verbraucht wird und wenn Unklarheit darüber besteht, in welcher Form die verschiedenen Stoffwechselprodukte ausgeschieden werden. Thiamin wird z.T. als Thiamin, aber darüber hinaus in Form einer großen Anzahl von Spaltprodukten ausgeschieden. Aber gerade Thiamin ist ein Nährstoff, bei dem die Frage nach dem Bedarf besonders interessant ist.

Die enge Verbindung des Thiamins mit dem Kohlenhydratstoffwechsel erfordert eine Thiaminversorgung, die dem Verzehr an kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln angepaßt ist. Noch immer ernährt sich die Mehrzahl der Menschen von kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln und ist dabei in Gefahr, gleichzeitig mit Thiamin unterversorgt zu werden. Eine andere Gruppe von Menschen nimmt zwar eine kohlenhydratärmere Kost auf, aber durch Bearbeitungsprozesse wird das benötigte Thiamin der Nahrung entzogen. In der ganzen Welt sind Thiaminmangelerkrankungen in akuter oder subklinischer Form vorhanden und es muß Vorsorge getroffen werden, daß der Mindestbedarf nicht unterschritten wird.

Die Kriterien zur Ermittlung der Versorgungslage an Thiamin sind eng mit den Fortschritten der Kenntnisse über das Stoffwechselgeschehen verknüpft und wurden gerade in jüngster Zeit durch biochemische Methoden erweitert. Es ist jetzt möglich, direkt am Erfolgsort in der Zelle, den spezifischen Einfluß des Thiamins zu ermitteln. Eine Reihe von Fehlerquellen, die die alten Methoden einschlossen, können jetzt umgangen werden. Es hat sich gezeigt, daß bereits geringfügiger Thiaminmangel

thiaminabhängige Enzyme in ihrer Aktivität abschwächt. Es muß überprüft werden, ob nicht auch von daher die Bedarfsempfehlungen einer Veränderung bedürfen.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit die zur Beurteilung der Versorgungslage herangezogenen Methoden und Kriterien, die Bedarfszahl selbst beeinflußt haben. An Hand der umfangreich vorhandenen Literatur werden die Kriterien und Methoden dargestellt, verglichen und die Entwicklungstendenz der Bedarfsempfehlungen parallel zur Entwicklung der Untersuchungskriterien aufgezeigt. Auch andere, bedarfsbeeinflussende Faktoren wie Ernährung, Klima, Arbeitsleistung, Gewicht, Größe, Krankheiten und Pharmaka werden beleuchtet. Die Bedarfsempfehlungen einiger Länder werden der Thiaminversorgung in einigen Ländern gegenübergestellt und auf diese Weise wird gleichzeitig eine Übersicht über die Schwankungsbreite der Bedarfsempfehlungen für Thiamin sowie über das Thiaminangebot aus der Nahrung gegeben.

Die Probleme, die bei der Ermittlung, Festlegung und Deckung des Thiaminbedarfs auftauchen, können prinzipiell auch bei anderen Nährstoffen festgestellt werden. Insofern soll die Arbeit nicht nur die theoretischen und praktischen Fragen des Thiaminbedarfs zusammenfassen und auswerten, sondern auch ganz allgemein die Problematik der Bedarfsermittlung aufzeigen.

2. GRUNDLAGEN DER BEDARFSBESTIMMUNG

Thiamin gehört, wie unter 1. dargelegt, zu den Nährstoffen, für die ein Bilanzausgleich nicht möglich ist. Andere Kriterien müssen deshalb für die Bedarfsermittlung herangezogen werden:

- a) Vorräte an dem Vitamin in lebenswichtigen Organen und die Konzentrationen des Vitamins in Blut oder Exkreten können die Versorgungslage widerspiegeln.
- b) Es können Stoffwechselprozesse, an denen das fragliche Vitamin beteiligt ist, in Abhängigkeit von der Vitaminzufuhr untersucht werden.
- c) Physiologische Größen werden in Abhängigkeit von der Thiaminzufuhr geprüft.
- d) Klinische Mangelsymptome und anatomische Organveränderungen, die durch spezifische Stoffwechselschäden entstanden sind, markieren die untere Grenze des Optimalbereiches.
- e) Vergleichende Untersuchungen des Umweltfaktors Nahrung verschiedener Populationen und deren Gesundheitszustand geben Aufschlüsse über die Bedarfsspanne.

Die genannten Kriterien entstammen verschiedenen Forschungsbereichen. Demzufolge fallen ihre Interpretationen sowie die Antworten auf die Frage, wann der Thiaminbedarf gedeckt sei, verschieden aus.

Der Kliniker urteilt auf Grund von klinischen Symptomen, der Neurophysiologe auf Grund der Nervenleitungsgeschwindigkeit und der Biochemiker betrachtet die Funktion von thiaminab-

hängigen Enzymen. Der Biochemiker sieht den Thiaminmangel sehr viel früher und bereits bei Thiamindosen, bei denen klinische Symptome noch nicht auftreten. Daher ist es verständlich, daß gerade der Biochemiker von besorgniserregendem Thiaminmangel spricht (SOUCI und SCHILLINGER (1956), HALDEN und PROKOP (1956), LANG (1962), SCHEUNERT (1951), GLATZEL (1963)). Der Kliniker und Physiologe sieht die Schäden später und spricht erst dann von Thiaminmangel, wenn sichtbare Symptome vorhanden sind (BAKWIN (1961), ASKEY (1960), GLATZEL (1963)). Dem Arzt ist auch bekannt, daß die Bewertung subjektiv erfahrbarer Symptome sehr schwer ist.

Die verschiedenen Gesichtspunkte, die zur Beurteilung der Thiaminversorgungslage dienen, werden im vorliegenden Abschnitt dargestellt. Zuvor werden in einer Übersicht der Weg und das Verhalten des Vitamins im Stoffwechsel beschrieben.

Das mit der Nahrung aufgenommene Thiamin wird im Intestinaltrakt resorbiert. Über den Ort und die Art und Weise der Resorption liegen verschiedenartige Angaben vor. Die Mehrzahl der Autoren (KÜHNAU (1952), WOSTMANN und KNIGHT (1961), CAMPBELL und MORRISON (1963), BEAN et al. (1951), WISEMAN (1964), BICKNELL und PRESCOTT (1948), WEISER (1966)) ist der Ansicht, daß die Resorption vorwiegend in den oberen Darmabschnitten stattfindet. Daß auch in Colon und Rectum eine Resorption möglich ist, beschreiben NAJJAR und HOLT, jr. (1943), KÜHNAU (1952) und KASPER (1966).

Die Stoffaufnahme durch die Darmschleimhaut kann grundsätzlich erfolgen als

1. eine Diffusion
2. aktiver Transport.

Für Thiamin nehmen BICKNELL und PRESCOTT (1948) und WILSON

(1962) einen reinen Diffusionsvorgang an, während neuere Untersuchungen von WISEMAN (1964) und VENTURA und RINDI (1965) ein aktives Transportsystem für Thiamin annehmen. Auch die Feststellung von ALEXANDER und LANDWEHR (1946 a) und von WOSTMANN und KNIGHT (1961), daß das Thiaminmolekül so groß sei, daß es obwohl wasserlöslich, nicht ohne weiteres resorbiert werden kann, spricht für einen aktiven Transport.

Das resorbierte Thiamin gelangt zunächst in die Leber (PEZOLD und DITTMAR (1940), BERNDT und HILLER (1963), BARNABEI und WILDEMANN (1961), GASSMANN et al. (1960), KATSURA et al. (1964)) und wird hauptsächlich dort zu Phosphorsäureester, Dischwefelsäureester und Diacetylestern umgewandelt. Bei normalen Dosen wird ein Teil des resorbierten Thiamins über die Galle ins Darmlumen hinter der Region der maximalen Resorption ausgeschieden, bei hohen Dosen kann Thiamin auch durch die Darmmukosa sezerniert werden (WEISER (1966)).

Von der Leber gelangt Thiamin über die Blutbahn zu den Erfolgsorten des Stoffwechsels. Die stoffwechselaktive Form des Thiamins ist das Thiaminpyrophosphat. LOHMANN und SCHUSTER (1937) identifizierten das Thiaminpyrophosphat als Cocarboxylase, die als Coenzym bei der Decarboxylierung des Pyruvats zu Acetaldehyd wirksam ist.

Über Chemie, Biochemie und Stoffwechsel von Thiamin wurden seit den Arbeiten von EIJKMAN (1897 a + b), der zum ersten Mal mit poliertem Reis die Polyneuritis gallinarum produzierte, fortlaufend neue Erkenntnisse gewonnen. Die ersten Untersuchungen galten zunächst der Isolierung, Beschreibung und Synthese des Vitamins. 1906 stellte wiederum EIJKMAN fest, daß der Wirkstoff, der die Polyneuritis verhindert, eine wasserlösliche, thermolabile Substanz von niederem Molekulargewicht ist. FUNK (1911) isolierte das "antineuritische Vitamin" aus Reiskleie, was zur selben Zeit auch SUZUKI et al. in Japan durchführten. JANSSEN und DONATH (1926) gewannen als erste das Vitamin in

kristallisierter Form. WINDAUS et al. (1934) stellten die Bruttoformel des Thiamins auf und WILLIAMS und CLINE (1936) synthetisierten die Verbindung. Nachdem die Grundlagen vorhanden waren, begannen zahlreiche Forscherkreise die Funktionen des Thiamins innerhalb des Stoffwechsels aufzuklären. Heute ist bekannt, daß die Vielfalt der Stoffwechselfunktionen, an denen Thiamin beteiligt ist, sehr groß ist. SCHREIER (1956) beschreibt allein 12 verschiedene Reaktionen, an denen Thiamin als Pyrophosphat beteiligt ist. GOEDDE (1966) nennt 14 TPP-abhängige Enzymreaktionen. (SCHREIER (1956) meint, daß bereits das Verfolgen einer einzigen Stoffwechselgröße der Wegbahnung in einen Urwald gleiche. Es sei nur möglich, eine sehr schmale Straße in das Dickicht des gesamten Intermediärstoffwechsels zu hauen).

Thiaminmengen, die über den Bedarf hinaus zugeführt werden, können in einigen Organen gespeichert werden (KÜHNAU (1952)), aber auch mit Harn, Schweiß und Faeces ausgeschieden werden.

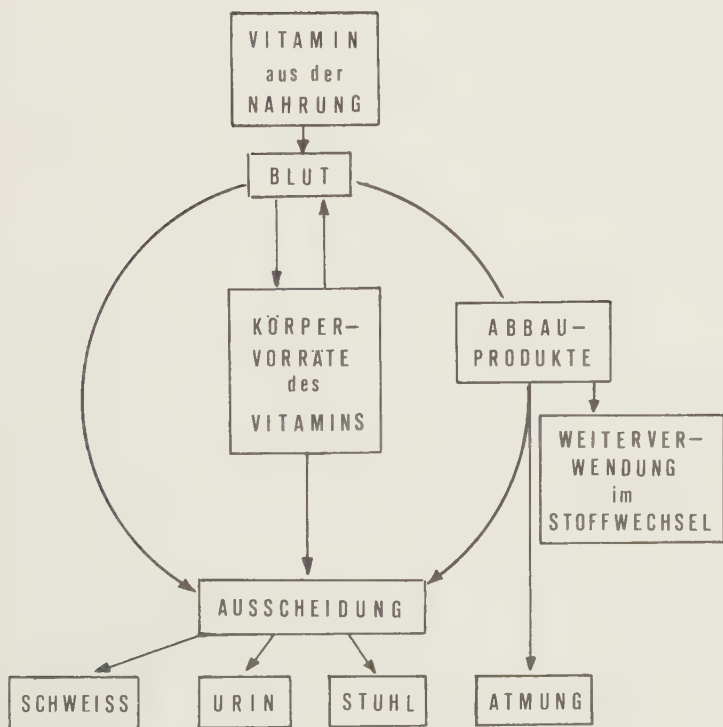


Abb. 1: Schema des Vitaminabbaues entnommen aus:
PEARSON, W.N. (1967)

2.1. Bestimmungsmethoden für Thiamin und Thiaminpyrophosphat

2.1.1. Biologische Methoden

Die ersten Entdeckungen in der Vitaminforschung beruhten auf Untersuchungen mit Hilfe der biologischen Methode (CARLETON und MACLEOD (1922), SHERMAN und SMITH (1931)), obwohl heute andere Methoden in den Vordergrund gerückt sind.

Im Prinzip beruht die biologische Methode auf der Bestimmung der Reaktionen von lebenden Organismen auf die Zufuhr bestimmter Mengen eines zu testenden Stoffes oder Präparates. (KNOBLOCH et al. (1964)). Dabei wird die Wirksamkeit des untersuchten Materials mit der eines Standardpräparates verglichen. Im Verlauf des Versuches muß der Zustand der Versuchsobjekte an einem Punkt eindeutig als Mangelzustand definiert werden. Ausschlaggebend ist, ob kurativ oder prophylaktisch vorgegangen wird. Bei der kurativen Versuchsausführung wird die kleinste Menge der untersuchten Substanz bestimmt, die einen experimentell verursachten Mangelzustand h e i l t . Bei der prophylaktischen Untersuchung wird die kleinste Menge der untersuchten Substanz bestimmt, die einen Mangelzustand v e r - h ü t e t . Die biologische Bestimmung von Thiamin in Körperflüssigkeiten, Geweben und Ausscheidungen erfolgte zunächst im Tierversuch, wobei genau definierte Maßeinheiten für Thiamin gewonnen wurden (JANSEN und DONATH (1926), KINNERSLEY und PETERS (1928, 1930), COWARD et al. (1933), SHERMAN und SPOHN (1923), SMITH (1930), COWARD (1936)).

Das am meisten angewandte Kriterium des Mangels ist die Wachstumsverminderung (KNOBLOCH et al. (1964)). Daneben finden sich als Parameter eine Reihe von klinischen Symptomen, vor allem das Auftreten von Beri-Beri und deren Vorstufen (EIJKMAN (1897a, 1906), LOHMANN und SCHUSTER (1937), COWGILL (1934), KÜHNHAU (1952)). Ein sehr alter Test ist die Bradycardie-Methode bei

Ratten (BIRCH und HARRIS (1934), DRURY et al. (1930)). Die Elektrokardiogramme der Tiere zeigten bei einer experimentell erzeugten Bradycardie im Thiaminmangel kleinere Amplituden, als nach der Behandlung mit Thiamin. Der Test ist aber unspezifisch, da bereits eine allgemeine Nahrungsverminderung Bradycardie verursachen kann. Im allgemeinen hat die biologische Methode den Vorteil, daß alle Einflüsse des Organismus und der Nahrung auf den Teststoff zur Auswirkung kommen können.

Eine Reihe von Schwierigkeiten beeinträchtigen die Effektivität der Methode. Zu den Schwierigkeiten gehört es, daß die Mangelzustände nicht immer eindeutig zu definieren sind, da die klinischen und physiologischen Vitaminmangelsymptome sehr stark streuen (s. dazu auch 2.2.1. und 2.2.2.). Ferner kann die Auswahl der Versuchsobjekte (Alter, Geschlecht, Gewicht) zu großen Schwankungen der Ergebnisse führen oder die genaue Definition des Standardpräparates ist nicht gegeben (KNOBLOCH et al. (1964)).

Die genannten Schwierigkeiten führten vor allem in den Anfängen der Vitaminforschung zu ungenauen oder sogar falschen Ergebnissen. Heute können alle Versuchsbedingungen besser kontrolliert werden. Die Standardpräparate konnten genau und allgemein verbindlich festgelegt werden.

Die erste standardisierte Einheit für Thiamin wurde von der Weltgesundheitsorganisation 1931 (League of Nations (1931)) festgelegt. Eine internationale Einheit entspricht demnach 10 mg eines Thiaminadsorbates an 3 kg Bleicherde, gewonnen aus dem sauren Extrakt von Reiskleie. Daneben wurde aber auch die internationale Einheit auf kristallines, synthetisches Thiamin bezogen. Einer internationalen Einheit entsprachen 2 mcg synthetisches Thiamin oder 500 int. Einheiten = 1 mg Thiamin (BICKNELL und PRESCOTT (1948)). Seit 1938 wird als

neuer Standard das synthetische Thiaminhydrochlorid angenommen, bei dem 3 mcg des Präparates einer internationalen Einheit entsprechen (KNOBLOCH et al. (1964)). 333 int. Einheiten entsprechen 1 mg Thiaminhydrochlorid (KNOBLOCH et al. (1964), BICKNELL und PRESCOTT (1948)). Heute koordiniert die Weltgesundheitsorganisation die Wahl und Prüfung sämtlicher Standardpräparate (KNOBLOCH et al. (1964)).

2.1.2. Mikrobiologische Methoden

Das Prinzip der mikrobiologischen Methode beruht auf der Tatsache, daß der Stoffwechsel einiger Mikroorganismen von dem Vorhandensein bestimmter Vitamine abhängt und daß beim Fehlen dieser Vitamine die Lebenserscheinungen der Mikroorganismen gehemmt sind (SCHOPFER (1945), KNOBLOCH et al. (1964)). Solche Lebenserscheinungen können Wachstum oder die Bildung von Stoffwechselprodukten sein. Festzustellen sind diese Lebenserscheinungen entweder durch gravimetrische Bestimmung der Pilzmycelien, durch Verfolgen der Bakterienvermehrung mit Hilfe von Trübungstests und durch chemische Analysen der Stoffwechselprodukte (KÜHNAU (1952), BOUMAN (1951), KNOBLOCH et al. (1964)). Geeignet sind nur die Mikroorganismen, die unter den Versuchsbedingungen ihre ursprünglichen Eigenschaften beibehalten, d.h. weder mutieren noch sich adaptieren. Die Intensität der Zunahme von Lebenserscheinungen muß proportional der Zufuhr des Teststoffes sein, und der Vorgang muß sich jederzeit leicht reproduzieren lassen.

Den ersten, praktisch durchführbaren mikrobiologischen Test für Thiamin entwickelte 1935 SCHOPFER mit *Phycomyces blakeslee-
anus*, obwohl bereits WILLIAMS (1919) Hefen für die Bestimmung von Nährstoffen für geeignet hielt. Das Mycel des Mikroorganismus wächst proportional zur zugeführten Thiaminmenge und kann gra-

vimetrisch bestimmt werden. Der Test ist nicht spezifisch, wenn er im Blut und Gewebsflüssigkeiten angewendet wird (SINCLAIR (1938), BANG (1945)), zeigt aber eine sehr empfindliche und spezifische Reaktion auf reine Thiaminlösungen.

Eine andere, bekannte Methode ist der Hefefermentationstest, der auch noch heute angewandt wird. Der Test basiert auf der Beobachtung, daß bei Zufuhr von Thiamin die CO_2 -Produktion von Hefen zunimmt (SCHULTZ et al. (1938 a + b, 1940), HEYNS (1939)). Die Methode kann auch in Körperflüssigkeiten durchgeführt werden und ist für Thiaminbestimmungen in Nahrungsmitteln brauchbar (SCRIMSHAW und STEWART (1944)). Bei einigen Heferassen steigern auch die Pyrimidin und/oder Thiazolhälften des Thiamins die CO_2 -Produktion genauso wie das Thiamin selbst (KÜHNAU (1952), KNOTT et al. (1943 b)).

Folgende Mikroorganismen eignen sich für die Thiaminbestimmung:

Lactobacillus fermentum	(SARETT und CHELDELIN (1944), KÜHNAU (1952), KNOBLOCH et al. (1964))
Neurospora crassa	(KNOBLOCH et al. (1964))
Streptococcus salivarius	(KNOBLOCH et al. (1964), NIVEN und SMILEY (1943))
Staphylococcus aureus	(WEST und WILSON (1938))
Ochromonas danica	(BAKER et al. (1965))

Alle mikrobiologischen Methoden verlangen entweder ein Speziallabor oder wenigstens die Gewähr, daß steril gearbeitet werden kann, damit alle unbekannten Faktoren, die den Stoffwechsel der Mikroorganismen beeinflussen könnten, ausgeschaltet werden. Bei richtiger und sauberer Durchführung ist die Methode sehr empfindlich und spezifisch und kann auch noch bei sehr niedrigen Konzentrationen angewendet werden. Die Fehler-

grenze liegt, wenn alle Bedingungen optimal erfüllt sind, nicht über 10 - 15 % (KNOBLOCH et al. (1964)).

2.1.3. Chemische und physikalische Methoden

Von der Vielzahl der in diese Gruppe fallenden Bestimmungsmethoden für Vitamine, kommen für die Thiaminbestimmung in der Hauptsache die Thiochrommethode, die Diazomethode, daneben auch polarographische und chromatographische Untersuchungen und die Markierung mit radioaktiven Isotopen infrage. Chemische und physikalische Eigenschaften greifen häufig ineinander, so daß eine strenge Trennung in chemische und physikalische Methoden sehr schwer ist.

Die weitaus größte Bedeutung erlangte die von JANSEN (1936) eingeführte Thiochrommethode. Die Methode wurde vielfach weiter entwickelt (MELNICK und FIELD (1939 b, c + d), HENNESSY und CERECEDO (1939), SCHULTZ et al. (1940)) und für die Thiaminbestimmung im Harn abgewandelt (WESTENBRINK und GOUDSMIT (1937), GOUDSMIT und WESTENBRINK (1938)). Die Thiochrommethode wird auch für Thiaminbestimmungen im Blut und Harn (SCHNEIDER und BURGER (1938), JANSEN (1938), RITSERT (1939) und in Nahrungsmitteln (HARRIS und WANG (1941), KEYS et al. (1943) angewendet.

Bei dem Hergang der Bestimmung wird Thiamin zu Thiochrom oxidiert und die Fluoreszenz des Oxidationsproduktes gemessen (JANSEN (1936)). Der Methode wird Spezifität und Empfindlichkeit nachgesagt (HAUGEN (1960), BITSCH-HÖLSCHER et al. (1966)). Trotzdem ist die Methode mit einigen Mängeln behaftet. Bei der Oxidation können außer Thiochrom auch andere fluoreszierende Produkte gebildet werden oder die Fluoreszenz von Thiochrom kann durch andere Substanzen gestört werden, so daß das Ergeb-

nis der Fluoreszenzmessung verfälscht wird. Daher muß vor der Oxidation eine Abtrennung des Thiamins von solchen Störstoffen erfolgen (MAWSON und THOMPSON (1948), PEZOLD und DITTMAR (1940), KRAUT (1963)). Rote Pigmente und Galle hemmen beispielsweise die Fluoreszenz des Thiochroms (BORSON (1940)). Ebenso wirken Proteine, Polysaccharide usw. störend (HARRIS und WANG (1941)). Auch eine Hemmung der Oxidation des Thiamins zu Thiochrom ist möglich, wie das bei erhitzten Proben festgestellt werden konnte (BITSCH-HÖLSCHER et al. (1966)). Es können Thiochromverbindungen entstehen, die sich nicht ausschütteln lassen, z.B. die Thiochromverbindung der Cocarboxylase (PEZOLD und DITTMAR (1940)). Die restlose Entfernung aller störenden Nebenfluoreszenzen ist nicht immer möglich (PEZOLD und DITTMAR (1940)), doch können sie durch entsprechende Vorbehandlung z.B. durch Auswaschen (HAUGEN (1960), BORSON (1940)), Absorption, Filtration oder andere Methoden (MAWSON und THOMPSON (1948), BORSON (1940), BITSCH-HÖLSCHER et al. (1966), KRAUT (1963)) weitgehend ausgeschaltet werden.

PEARSON (1967) hält die fluorometrische Bestimmung ganz allgemein für zu wenig empfindlich. Dem ist entgegenzuhalten, daß mit entsprechenden Fluorometern 0,01 mcg und weniger bestimmt werden können (GOLDSMITH (1964)). Bei sorgfältiger Vorbehandlung der Proben liegt die Fehlerbreite zwischen ± 5 bis ± 10 % (HARRIS und WANG (1941)).

GASSMANN (1960) nennt die Thiochrommethode die Bestimmungsmethode mit der höchsten Spezifität überhaupt. Ob das der Fall ist, sei dahingestellt, die gebräuchlichste Methode ist die Thiochrommethode auf jeden Fall.

Neben der Thiochrommethode findet noch die Diazomethode Anwendung. Die Methode wurde von PREBLUDA und MCCOLLUM (1936

und 1939) vorgeschlagen und von MEINICK und FIELD (1939 c und d), ROBINSON et al. (1940) weiterentwickelt. Sie beruht auf der Kupplung von Thiamin mit Diazoniumverbindungen zu Azo-Farbstoffen. Da Thiamin nur eine unter vielen möglichen Kupplungskomponenten ist, ist die Methode weniger spezifisch als die Thiochrommethode, außerdem ist sie weniger empfindlich. Andererseits ist sie einfacher und schneller durchzuführen, und wird häufig für klinische Zwecke eingesetzt (KÜHNAU (1952)).

Für die Thiaminbestimmung in pharmazeutischen Präparaten kommt auch die Polarographie zur Anwendung (KNOBLOCH et al. (1964), PLETICHA (1957)). Mit dieser elektro-chemischen Methode können Konzentrationen bis zu 10^{-5} mol gemessen werden.

Verschiedentlich wird auch quantitativ mit chromatographischen Methoden gearbeitet (PLETICHA (1954), KNOBLOCH et al. (1964), GASSMANN (1960)).

In neuerer Zeit hat die Verwendung von Isotopen große Bedeutung gewonnen. Nach Ansicht einiger Autoren können auf diese Weise die Stoffwechselvorgänge an denen Thiamin beteiligt ist, besser verfolgt werden (PEARSON (1967), SUZUOKI et al. (1968), BENEVENGA (1967), NEAL und PEARSON (1964), KNOBLOCH et al. (1964)).

2.1.4. Biochemische Methoden

Die Grundlage der biochemischen Bestimmungsmethoden bildet die Möglichkeit, daß die Funktionen von Vitaminen in bekannten und gut messbaren Stoffwechselreaktionen gemessen werden kön-

nen. Die bekanntgewordenen Eigenschaften einiger Vitamine als Co-Enzyme oder Bestandteil von Co-Enzymen wichtiger Stoffwechselreaktionen haben den biochemischen Methoden große Bedeutung zukommen lassen.

Die am längsten bekannten, thiaminpyrophosphat-abhängigen Reaktionen sind die Pyruvatoxidation, die Pyruvatdecarboxylierung und die Bildung von Acetoin. An diesen Reaktionen wurde der Wirkungsmechanismus des Co-Enzyms Thiaminpyrophosphat zuerst studiert und aufgeklärt (GOEDDE (1966)). Der Vorgang der Pyruvatdecarboxylierung kann direkt gemessen werden, indem Thiaminpyrophosphat durch die manometrische Verfolgung der Reaktion bestimmt wird (ATKIN und SCHULTZ (1939), HOLZER et al. (1956)).

Die Messung der Aktivität eines Enzyms durch Bestimmung des Verbrauchs oder der Anhäufung von Substrat in Abhängigkeit von dem vorhandenen Co-Enzym, gibt die Möglichkeit, den Versorgungsgrad mit dem zu bestimmenden Vitamin zu ermitteln.

Für Thiamin hat die Bestimmung der Transketolaseaktivität in Abhängigkeit vom vorhandenen Thiaminpyrophosphat große praktische Bedeutung erlangt. Bei der Bestimmung der Transketolaseaktivität wird beispielsweise hämolysiertes Ganzblut in einem gepufferten Medium zunächst mit einem Überschuß an Ribose-5-Phosphat inkubiert und zwar einmal mit und einmal ohne Zusatz von Thiaminpyrophosphat. Die nach der Inkubationszeit verbrauchte Menge an Ribose-5-Phosphat oder die produzierte Menge an Sedoheptulose-7-Phosphat oder Hexose wird gemessen. Als Maß der Transketolaseaktivität haben GASSMANN und PROLL (1966), REUTER et al. (1967), DINGELDEIN (1963) und BRIN (1962 a) die Heptosebildung benutzt. Einige Autoren messen die Pentoseakkumulation (BRIN (1962 a)), den Hexoseverbrauch (HARO et al. (1966)), den Pentoseverbrauch (DINGELDEIN (1963)), die Bildung von Sedoheptulose (BRUNS et al. (1958)), die Konzentrationen von R-5-P, Hexose, F-6-P, G-6-P

(KRAUT et al. (1965)). GASSMANN (1964) hält es aus arbeitstechnischen Gründen für günstiger, das Erythrozytenhämolysat mit Pentosephosphat zu inkubieren und die gebildete Hexosephosphatmenge zu messen. SAUBERLICH (1967) hält die Messung von Ribose-6-Phosphat für die beste Methode, PEARSON (1967) dagegen bezeichnet die Sedoheptulosebildung für empfindlicher als den Verbrauch von Pentose oder die Bildung von Hexose. PEARSON (1962 a) berichtet, daß bei der Ratte im Thiaminmangel nach 10 Tagen der Pentoseverbrauch um 30 % und die Hexoseakkumulation um 50 % reduziert war.

Aussagekräftiger als die Messung der Grundaktivität ist die Stimulierung der ursprünglichen Aktivität durch den Zusatz von Thiaminpyrophosphat (PEARSON (1962 a), BERNDT (1965)). Die Erhöhung der Enzymaktivität durch das zugefügte Thiaminpyrophosphat, ausgedrückt in Prozent, wird als TPP-Stimulation oder Effekt bezeichnet (BRIN et al. (1965)). Das Zufügen von Thiaminpyrophosphat erlaubt die Bestimmung des zur Verfügung stehenden Apo-Enzyms ebenso wie die der potentiellen maximalen Transketolaseaktivität (SAUBERLICH (1967)).

2.2. Kriterien der Thiamin-Versorgungslage

2.2.1. Die Ermittlung physiologischer Größen

Physiologische Größen als Index der Thiaminversorgung, wurden häufig herangezogen. In der Hauptsache sind Wachstum, Gewicht, sowie die Messung des Energieumsatzes als Kriterien der Thiaminversorgung verwendet worden.

2.2.1.1. Wachstum und Gewicht

Bei wachsenden Tieren setzen Wachstumsdepressionen am 12. bis 15. Tag im Thiaminmangel erkennbar ein (DINGELDEIN (1963), BRIN (1962 a)). COWGILL (1934) betont, daß die Wachstumsverminderung sehr groß sein kann, wenn Thiamin fehlt. Jedoch ist es beim Menschen schwer festzustellen, welches der auslösende Faktor der Wachstumsverzögerungen wirklich ist. Thiamin ist nach Ansicht anderer Autoren nicht ein Wachstumsfaktor an sich, sondern sein Fehlen verursacht Appetitlosigkeit, Unterernährung und dadurch Gewichtsstillstand bzw. -rückgang (WILLIAMS et al. (1939 a), DEUS et al. (1968)). Umgekehrt verursachte eine 50 %ige Mehraufnahme von Thiamin zunächst eine 17-25 %ige Mehraufnahme von Nahrung und als Folge davon einen Gewichtsanstieg (SCHLUTZ und KNOTT (1938)). Es ist einsichtig, daß nur beim wachsenden Individuum das Kriterium der Wachstumsdepression anwendbar ist. Dabei ist zu bedenken, daß auch andere Nahrungssubstanzen, wenn sie ungenügend zugeführt werden, Wachstumsstillstand auslösen können. Die Methode ist demzufolge wenig spezifisch.

Noch schwieriger ist es, die Ermittlung von Gewichtsveränderungen beim erwachsenen Individuum für den Versorgungsgrad mit Thiamin heranzuziehen. Gewichtsabnahmen in Verbindung mit einem Thiaminmangel setzen durchschnittlich erst in der dritten bis fünften Woche der Mangelperiode ein (KEYS et al. (1945), WILLIAMS et al. (1940), WILLIAMS et al. (1942), BRIN (1962 a)). Zu diesem Zeitpunkt sind auch schon andere Symptome nachweisbar (KEYS et al. (1944), KEYS et al. (1945), WILLIAMS et al. (1939 a), WILLIAMS et al. (1940), WILLIAMS et al. (1942), BRIN (1962 a)). Die Gewichtsveränderungen sind in diesem frühen Stadium sehr gering, wenig eindeutig und nicht bei allen Versuchspersonen festzustellen (KEYS et al. (1944), KEYS et al. (1945), KRAUT et al. (1965), WILLIAMS et al.

(1940), WILLIAMS und MASON (1941), WILLIAMS et al. (1942), BRIN (1962 a)).

2.2.1.2. Grundumsatz

Gewichtsveränderungen im Thiaminmangel sind letztlich auf Stoffwechseleränderungen zurückzuführen. Durch Messung des Energieumsatzes wurde versucht, die Stoffwechseleränderungen zu erfassen. Herangezogen wurden der Gesamtumsatz, der Grundumsatz und der Arbeitsumsatz.

Die Messung des Arbeitsumsatzes ist eine ältere, heute weniger angewandte und nicht genügend empfindliche Methode (WILSON et al. (1949), DROESE (1943), DROESE (1948), GASSMANN (1964)). Der Grundumsatz wird meistens in längerfristigen, kontrollierten Versuchen bestimmt. Es zeigte sich, daß der Grundumsatz dann erniedrigt war, wenn die Versuchspersonen auch gleichzeitig an Gewicht abnahmen (KRAUT et al. (1965), EGAÑA et al. (1942)). Daneben fanden sich völlig unregelmäßige Senkungen des Grundumsatzes in der Versuchsperiode im Gegensatz zur Vorperiode (WILLIAMS und MASON (1941)), oder aber es war überhaupt kein Unterschied zwischen Mangel- und Kontrollgruppe zu finden.

Die Feststellung des Gesamtumsatzes durch Messung des O_2 -Verbrauches oder des R.Q. zeigte keine Abhängigkeit von der Thiaminzufuhr oder aber nur eine leichte Tendenz zu erhöhtem O_2 -Verbrauch, wenn Thiamin ungenügend zugeführt wurde (KEYS und HENSCHEL (1942), DAUM et al. (1949), KEYS et al. (1945), EGAÑA et al. (1942)).

Insgesamt gesehen kann die Messung des Energieumsatzes als zu wenig spezifisch und empfindlich für die Bestimmung des Thia-

minbedarfs angesehen werden.

2.2.2. Die Ermittlung des Leistungs- und Gesundheitszustandes

Bei Vitamin-B-Mangelzuständen zeigen sich in erster Linie Symptome an Haut- und Schleimhäuten, am Magen-Darm-Trakt, im Blutbild und am Nervensystem. Beim ausgesprochenen Thiaminmangel treten Haut- und Blutbildveränderungen weniger auf, dafür sind die Schäden an Herz- und Nervensystem stärker ausgeprägt.

Die am längsten bekannte Erkrankung, die im Thiaminmangel auftritt, ist die Beri-Beri-Krankheit in ihrer Ausprägung als trockene oder feuchte, als subklinische, chronische oder akute Erkrankung. Studien bei experimentell erzeugter Beri-Beri am Menschen (WILLIAMS et al. (1940), HORWITT et al. (1948)) haben gezeigt, daß bald nachdem im Blut erhöhte Lactat und Pyruvatwerte auftraten, sich auch erste Symptome der Beri-Beri zeigten, wie abgeschwächte Sehnenreflexe, Nausea und Herzbeschwerden. Die Besserung nach Thiamingaben war dramatisch, die Symptome verschwanden innerhalb von Stunden.

In einer Reihe von kontrollierten Versuchen wurden verschiedene Symptome als Index für die Thiaminversorgung betrachtet. Das bloße Nachlassen von geistiger und körperlicher Leistungsfähigkeit wurde als frühestes Anzeichen eines Mangels betrachtet, während das Auftreten von klinischen Symptomen mit schweren Mangelschäden in Zusammenhang gebracht wurde.

2.2.2.1. Körperliche und geistige Leistungsfähigkeit

Die Annahme, daß im Thiaminmangel vor Auftreten klinischer Zeichen die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt ist, führte zu verschiedenen Tests, mit deren Hilfe die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit geprüft werden kann.

Die körperliche Leistungsfähigkeit wurde am Fahrradergometer, in Tretmühlen, durch Klettern, Rennen, und Kraftübungen getestet. Dabei wurde bei kurzer und langer Arbeit oder in wiederholten Arbeitsgängen die maximale Arbeitsleistung, die Ermüdbarkeit oder die Länge der notwendigen Erholungsphasen zwischen einzelnen Arbeitsgängen untersucht (KEYS et al. (1945), KEYS et al. (1943), EGANA et al. (1942), KEYS et al. (1944), WILSON et al. (1949), JOHNSON et al. (1942), BARBOKA et al. (1943), KRAUT et al. (1965)). Ebenso wurden Geschwindigkeit und Reaktionsfähigkeit, die Fehlerhäufigkeit und Koordinationsfähigkeit bei den Arbeitsleistungen getestet (KEYS et al. (1943), KEYS et al. (1944)).

Untersuchungskriterien bei den Intelligenztests waren Sehschärfe, Fertigkeiten, Reaktionszeit, Lesen, Rechenprozesse, Behalten und Vergessen (HARRELL (1946), KEYS et al. (1945), ROBERTSON et al. (1947)). Das Absinken der Leistungsfähigkeit liegt zwar vor dem Auftreten von klinischen Symptomen, ist jedoch in Abhängigkeit von der Thiaminzufuhr nur sehr minimal (BARBOKA et al. (1943), JOHNSON et al. (1942), KRAUT et al. (1965), EGANA et al. (1942)) oder aber zu wenig spezifisch (WILSON et al. (1949), KRAUT et al. (1965)). KEYS et al. konnten in mehreren Langzeitversuchen überhaupt keine Veränderung der physischen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der Höhe der Thiamindosen finden (KEYS et al. (1944), KEYS et al. (1943), KEYS et al. (1945)).

Bei den erwähnten Intelligenztests zeigte sich keine oder nur unwesentliche Beeinflussung der Leistung durch die Höhe der Thiaminzufuhr. Die Anforderungen an die Versuchsanordnung und die Versuchspersonen sind bei den Tests zur Prüfung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit sehr groß. Die nur geringen Ergebnisse rechtfertigen den erheblichen Aufwand nicht.

2.2.2.2. Allgemeine klinische Symptome

Zu den objektiv erfaßbaren klinischen Symptomen, die im Thiaminmangel auftreten, gehören vor allem Störungen an Herz- und Kreislauf sowie Magen und Darm. Innerhalb von kontrollierten Versuchen, die der Bedarfsermittlung von Thiamin dienten, wurden folgende Symptome festgestellt: Blutdrucksenkungen (ELSON (1935), HORWITT et al. (1948), WILLIAMS et al. (1940), WILLIAMS und MASON (1941)), Veränderungen in der Herz- bzw. Pulsschlagrate (WILLIAMS und MASON (1941), EGAÑA et al. (1942)), Tachycardie besonders bei Belastungen (ELSON (1937), WISEMAN (1964), KEYS et al. (1945), WILLIAMS et al. (1940)), Bradycardie besonders in Ruhe (WILLIAMS et al. (1940)), Veränderungen im Elektrokardiogramm (JOLLIFFE et al. (1939), WILLIAMS et al. (1939 a)), Ödeme (ELSON (1935), ELSON (1937), WISEMAN (1964), HORWITT et al. (1948)), Herzschmerzen, Atemnot, Herzverkleinerung, Kreislaufinsuffizienz, Herzgeräusche (JOLLIFFE et al. (1939), KEYS et al. (1945), HORWITT et al. (1948), WILLIAMS et al. (1941)). Eine hohe Thiaminzufuhr konnte über die Erhöhung des Blutdruckes zu größerer Überlebensrate bei Tieren im Schock führen (GOVIER und GREER (1941)). Die Symptome, die im Thiaminmangel am Gastro-Intestinal-Trakt auftraten, waren das Absinken der

Motilität (ELSOM (1935), ELSOM (1937), WISEMAN (1964), HORWITT et al. (1948)), Achlorhydrie (WISEMAN (1964), WILLIAMS et al. (1939 a), WILLIAMS und MASON (1941), GOODHART und SINCLAIR (1940)), Verstopfung und Dyspepsie (WILLIAMS et al. (1939 a), ADAMSON et al. (1945)). Als weitere Symptome zeigten sich Haut- und Zungenveränderungen (ELSOM (1937), HORWITT et al. (1948)), Veränderungen im Blutbild (ELSOM (1937), ALVAREZ (1936)), macrocytäre, normocyte und hyperchrome Anämien (ELSOM (1935), WILLIAMS et al. (1939 a und b), WILLIAMS und MASON (1941)), ophthalmologische Symptome (BRIN (1962 b)). Ob die aufgetretenen Symptome jedoch immer nur mit dem Thiaminmangel in Beziehung gebracht werden können, wird teilweise angezweifelt.

Die klinischen Symptome treten erst spät auf, erst als Folge einer schon früher einsetzenden Stoffwechselstörung (WOHL und GOODHART (1964), BITTER et al. (1969)), es läßt sich zu diesem Zeitpunkt nicht genau feststellen, ob die Störungen auf einen Thiaminmangel allein, oder auf einen multiplen Mangel zurückgeführt werden können (GOODHART und SINCLAIR (1940)). Auch subjektive Einflüsse sind nicht ganz auszuschalten (GLATZEL (1963)). Für den Kliniker ist es sehr schwer festzulegen, von welchem Stadium der Erkrankung an der Thiaminmangel als solcher definiert werden soll (PLOUGH und BRIDGEFORTH (1960), ZIPORIN et al. (1965 b)). Diese Schwierigkeiten erklären leicht, daß in der Hauptsache die Kliniker einen weitverbreiteten Thiaminmangel nur zögernd anerkennen oder gar ablehnen (BAKWIN (1961), ASKEY (1960), GLATZEL (1963)). Es sei noch darauf hingewiesen, daß eine Reihe von Autoren bei Thiamingaben zwischen 0,06 bis 0,63 mg/100 Kalorien überhaupt keine Veränderungen des Blutdrucks (EGANA et al. (1942)), der Pulsfrequenz (KEYS et al. (1943), KEYS und HENSCHEL (1942), KEYS et al. (1944), KEYS et al. (1945), KRAUT et al. (1965)), keine Veränderungen im EKG oder

EEG (BRIN (1962 b), KRAUT et al. (1965)), des Blutbildes (KEYS und HENSCHEL(1942), BITSCH et al. (1969), KRAUT et al. (1965)), oder in der Magensaftsekretion fanden (ALVAREZ et al. (1936)).

Einige Autoren sind aufgrund ihrer Untersuchungen der Ansicht, daß Thiaminmangel erst dann eintritt, wenn zuerst an Organen, z.B. der Darmschleimhaut, bestimmte Degenerationen aufgetreten sind (BITTER et al. (1969), COWGILL (1934), HORWITT et al. (1948)). Der Thiaminmangel setzt demzufolge die Organschäden nicht, sondern wird von ihnen verursacht.

2.2.2.3. Psychische Symptome

Bei einer beträchtlichen Anzahl von Versuchen, vorwiegend älterer Art, werden psychische Störungen als Kriterium der Thiaminversorgung herangezogen (ELSOM et al. (1940 a), HULSE et al. (1944), WILLIAMS et al. (1940), WILSON et al. (1949)).

Es wird aber auch berichtet, daß sich die Störungen nur so zögernd einstellen, daß es schwierig ist, ihr Auftreten zeitlich genau zu begrenzen. Angaben über den Zeitpunkt zu dem die psychischen Störungen auftreten, reichen von 4-12 Wochen, nachdem eine Thiaminmangelkost verabreicht wurde (JOLLIFFE et al. (1939), WILLIAMS et al. (1940), WILLIAMS et al. (1939 a), WILLIAMS et al. (1943 c)).

Symptome die sich fast immer zeigen, sind das Nachlassen von Aufmerksamkeit und Konzentration, von Interesse, Ehrgeiz und Gesellschaftsdrang (ADAMSON et al. (1945), EGANÑA et al. (1942), WILLIAMS et al. (1943 c), BARBOKA et al. (1943), WILLIAMS und

MASON (1941), HORWITT et al. (1948)). Daneben wurden Müdigkeit, Mattigkeit und Schwäche, geringe Leistungsfähigkeit, Schwindelgefühl, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Anorexie (EL-SOM (1937), JOLLIFFE et al. (1939), WISEMAN (1964), EGAÑA et al. (1942), WILLIAMS et al. (1939 a), WILLIAMS et al. (1942), SCHREIER (1956), WILLIAMS et al. (1943 c), BARBOKA et al. (1943)), aber auch Angstzustände, Depressionen, Gedächtnisschwäche, Verwirrungszustände, völlige Apathie, Hysterie, Hypochondriasis, Wutanfälle (GOODHART und SINCLAIR (1940), WILLIAMS et al. (1942), WILLIAMS et al. (1943 c), WILLIAMS und MASON (1941), KEYS et al. (1945), HORWITT et al. (1948)) festgestellt.

WILLIAMS et al. (1942 und 1943 c) geben eine Reihenfolge an, in der die Symptome auftreten. Es zeigen sich zuerst Schwäche, Müdigkeit, Vergeblichkeit, danach Übelkeit, dann Apathie, Verwirrung, Inaktivität und Anorexie und zum Schluß Depressionen, Verwirrung, Schwindelgefühl und Verzweiflungszustände.

Die genannten Störungen können aber auch andere Ursachen als die des Thiaminmangels haben. Es ist möglich, daß allein die Eintönigkeit und Langeweile der Versuchszeit typische Veränderungen auslöst, oder altersbedingte Einflüsse sich psychisch auswirken können (HORWITT et al. (1948)). Auch Menschen, die unter ständigem Zwang stehen, zeigen Veränderungen in der Psyche (GLATZEL (1963)). Bei Patienten mit bereits bestehenden, psychischen Erkrankungen, kann der Thiaminmangel das Erscheinungsbild verschärfen (CALDWELL (1946), HORWITT et al. (1948)). Psychische Störungen treten zwar sehr früh im Thiaminmangel auf. Gewichtsverlust soll sogar die Folge eines zuvor bestehenden, psychisch bedingten Appetitmangels sein. (SCHREIER (1956), DEUS et al. (1968)). Doch sind die Symptome viel zu milde und unspezifisch (EGAÑA et al. (1942), ADAMSON et al. (1945)), um daraus allein irgendwelche Schlüs-

se auf die Thiaminversorgung ziehen zu können. Es muß auch darauf hingewiesen werden, daß einige Autoren überhaupt keine Beziehung zwischen Thiaminmangel und psychischen Symptomen finden konnten (KEYS et al. (1943, 1944, 1945), HOLT (1944), BITTER et al. (1969), GLATZEL (1963)).

2.2.2.4. Neurologische Symptome

Das Nervensystem ist gegenüber einem Mangel an B-Vitaminen sehr empfindlich, ganz besonders gegenüber einem Mangel an Thiamin (McILWAIN (1966)).

Über die Ursachen der polyneuritischen Symptome bestehen unterschiedliche Auffassungen. Einige Autoren sind der Auffassung, daß die polyneuritischen Symptome auf cerebrale Ausfallerscheinungen zurückzuführen sind (McILWAIN (1966), LOWRY (1952), McCANDLESS et al. (1968), KALM et al. (1952), LUCKNER und SCRIBA (1938), WARNOCK und BURKHALTER (1968), WALTERS (1966), LATHAM (1965)), andere Autoren dagegen sehen die Ursache der Polyneuritis mehr in peripheren Nervenschädigungen (EIJKMAN (1906), DE JONG (1936), ERBSLÖH et al. (1970)). ERBSLÖH und CREMER (1970) halten es für möglich, daß beide Ursachen gleichzeitig die Polyneuritis hervorrufen.

Auch wird angenommen, daß ein multipler Mangel an B-Vitaminen die Entstehung von polyneuritischen Erkrankungen begünstigt (LATHAM (1965), KANIG (1968), WALTERS (1966)).

Von den neurologischen Symptomen, die sich im Thiaminmangel zeigen, Schwäche der Wadenmuskulatur, Taubheit, Prickeln, Stechen in den Beinen, Fußschwellungen, Fußbrennen, vermin-

derte Vibrationsempfindlichkeit, verminderte Tiefen- und Sehnenreflexe, verminderter Temperatursinn, Hyperaesthesien, Stimmbandlähmungen und andere Paresen (KEYS et al. (1945), JOLLIFFE und COLBERT (1936), WILLIAMS et al. (1940), HORWITT et al. (1948), JOLLIFFE et al. (1939), WISEMAN (1964), WILLIAMS et al. (1939 a), WALTERS (1966)) sind die Symptome an den unteren Extremitäten am häufigsten. Diese Tatsache findet ihre Erklärung darin, daß die längsten Nervenfasern, die sich in den Beinen befinden, am frühesten befallen werden (WALTERS (1966)).

Auch neurologische Symptome können durch verschiedene andere Ursachen hervorgerufen werden und müssen nicht unbedingt einen Thiaminmangel darstellen (COWGILL (1934), BOM und BOM (1953), WALTERS (1966), VICTOR und ADAMS (1961), BRIN (1962 a), COLEY et al. (1969)).

Die im Thiaminmangel anzutreffenden Neuropathien sind relativ späte Anzeichen des Mangels. Die frühen Symptome sind mild und vage und können auch auf andere Ursachen zurückgeführt werden (JOLLIFFE und COLBERT (1936), WILLIAMS et al. (1943 c)). Charakteristische, neurologische Thiaminmangelsymptome treten erst in einem Stadium auf, in dem der Mangel bereits längerer Zeit latent bestanden hat. Im Tierversuch konnte neuerdings gezeigt werden, daß die Nervenleitungsgeschwindigkeit im Thiaminmangel abnimmt (MUSKAT und KUNZE (1969), KUNZE und MUSKAT (1969)).

Untersuchungen am Gehirn sind vorerst dem Tierversuch vorbehalten. Die Auffassungen über die Wirkungsweise des Thiamins im Gehirn gehen auseinander. Teilweise glaubt man, daß eine Blockierung des Pentosephosphatweges und teilweise, daß der gestörte Pyruvatabbau für mangelhafte Gehirnfunktion verantwortlich zu machen ist (KALM et al. (1952), LOFLAND et al. (1963), WARNOCK et al. (1968), MCCANDLESS et al. (1968), KANIG (1968)).

Um neurologische Thiaminmangelsymptome zu verhindern, sind geringere Mengen Thiamin notwendig, als das zur Erlangung von optimaler Leistungsfähigkeit der Fall sein muß. Die Bewertung der Thiaminversorgung allein auf Grund klinischer Symptome ist sehr schwierig, da vor allem die subklinischen Formen nicht leicht zu diagnostizieren sind (PLOUGH und BRIDGEFORTH (1960), SEBRELL (1962)).

2.2.3. Untersuchungen in Exkreten

Thiamin wird in allen Exkreten ausgeschieden (WILLIAMS et al. (1943 b)). Große Bedeutung für die Bedarfsermittlung wird der Bestimmung von Thiamin und Thiaminmetaboliten im Harn zugemessen. Kot und Schweiß interessieren nur insofern, als bei Bilanzversuchen die gesamte Ausscheidung erfaßt werden muß.

Das ausgeschiedene CO_2 der Atemluft, das bei Bilanzversuchen mit kalorisch meßbaren Nährstoffen erfaßt wird, scheint bei Thiamin von geringerer Bedeutung zu sein (PEARSON (1967)). Die ausgeschiedenen bzw. retinierten Mengen von Thiamin untersuchte PEARSON (1967) mit 14-C -Thiazol-markiertem Thiamin. Bei Gaben von 8, 40 und 100 mcg/Tag (s. Tab. 1).

Tab. 1: Retinierte und ausgeschiedene Thiaminmengen bei verschiedenen Gaben von 14-C -Thiazol-markiertem Thiamin (nach PEARSON (1967))

Thiamin-Gaben von	8 mcg/Tag	40 mcg/Tag	100 mcg/Tag
Retiniertes Thiamin	20 %	22 %	7 %
Atem	10 %	8,5 %	4,9 %
Faeces (Th. u. Metabol.)	15 %	15 %	15 %
Harn (Thiamin)	1,2 %	3 %	17 %
Harn (Metaboliten)	54 %	51 %	56 %

2.2.3.1. Schweiß

Die normalerweise ausgeschiedenen Thiaminmengen liegen in der Größenordnung von 0,2 bis 15 mcg/100 ml Schweiß (MICKELSEN und KEYS (1943), HARDT und STILL (1941), CORNBLEET et al. (1943)). Bei starken Hitze-, Bewegungs- oder psychischen Belastungen kann die Thiaminausscheidung durch den Schweiß sehr vergrößert werden (HARDT und STILL (1941), CORNBLEET et al. (1943)). Aber es ist auch möglich, daß die erhöhte Ausscheidung durch Bewegungsökonomie wieder ausgeglichen wird (HOLT (1944)).

Die Thiaminmengen im Schweiß sind unter normalen Verhältnissen so klein, daß ihre Kenntnis für Bilanzversuche zwar interessant sind, für die Bedarfsermittlung aber viel zu wenig aussagen (BORZOOK et al. (1940), TENNENT und SILBER (1943), SLATER (1942), JOHNSON (1943)).

2.2.3.2. Kot

Für die Durchführung von Bilanzversuchen ist die Möglichkeit der Bestimmung der betreffenden Nährstoffe oder ihrer Stoffwechselprodukte im Kot Voraussetzung. Daneben gibt die Bestimmung im Kot Aufschluß über Ausmaß von Verdaulichkeit und Resorption. Bei Thiamin ergeben sich einige Schwierigkeiten, genaue Aussagen über die Höhe des tatsächlich von dem Nahrungsthiamin herrührenden Thiamins zu machen. Die Thiaminmengen im Kot sind großen Schwankungen unterworfen (STEARNS et al. (1958), RITSERT (1938 a und b), KIRK und CHIEFFI (1951), HOLMAN (1954)). BALAGHI und PEARSON (1966) geben einen Thiamingehalt im Kot von 15 % und BORZOOK et al. (1940) von 11 % an. Nicht immer entsprechen hohen Ausscheidungen auch ebenso hohe Zuführen (HOLMAN (1954), FRIDERICIA et al. (1928)). Nach KIRK und CHIEFFI (1951) besteht das gesamte Kot-Thiamin zu 10 - 15 %

aus freiem Thiamin und zu 85 - 90 % aus Thiaminpyrophosphat. Der hohe Prozentsatz an Thiaminpyrophosphat kann auf die Tätigkeit von Darmbakterien zurückzuführen sein. Die Darmbakterien können beträchtliche Mengen von Thiamin selbst produzieren, so daß im Stuhl mehr Thiamin gefunden wird, als mit der Nahrung zugeführt wurde (DENKO et al. (1946 a), NAJJAR und HOLT (1943), DENKO et al. (1946 b), SARETT (1952)), und daß auch thiaminfrei ernährte Versuchspersonen noch Thiamin ausscheiden können (NAJJAR und HOLT (1943)). Andererseits können die Darmbakterien auch Thiamin verbrauchen. An Versuchstieren konnte gezeigt werden, daß diese besser wuchsen, wenn die Darmflora abgetötet wurde (WAIBEL et al. (1953), MAMEESH et al. (1956), SAUBERLICH (1952), GUGGENHEIM et al. (1953)). Ob die Darmbakterien die Thiaminmengen im Kot vergrößern (STEARNS et al. (1958), ALEXANDER und LANDWEHR (1946 a), WOSTMANN und KNIGHT (1961), CREMER (1960)), oder verringern (CREMER (1960), HAENEL (1964), BERNDT (1965)), die Thiaminbilanz wird dadurch sehr erschwert.

Da Thiamin einen entero-hepatischen Kreislauf mitmacht (PEZOLD und DITTMAR (1940)), gelangt es auch auf dem Wege der Sekretion in das Darmlumen (WEISER (1966), PEZOLD und DITTMAR (1940)) und beeinflußt auf diese Weise den Thiamingehalt des Kotes.

2.2.3.3. Harn

Die Menge des Harnthiamins wird durch die Resorptionsgröße im Darm mitbestimmt. Die Resorptionsmenge für Thiamin wird von 2,5 mg/Einzeldosis (WISEMAN (1964), VENTURA und RINDI (1965), CAMPBELL und MORRISON (1963), MORRISON und CAMPBELL (1960)) bis 5 mg/Einzeldosis (WILSON (1962), KRAUT et al. (1965), FRIEDEMANN et al. (1948), BERNDT und HILLER (1963), SAIKI et al. (1966)) angegeben. Nur das tatsächlich resor-

bierte Thiamin kann herangezogen werden, wenn über die Thiaminversorgung etwas ausgesagt werden soll (s. dazu auch Abschnitt 4.1.4.).

Die für die Bedarfsermittlung wichtigen Verbindungen im Harn sind Thiamin sowie die Thiaminmetaboliten, Thiazol und Pyrimidin. Thiamin und die Thiaminmetaboliten betragen über 50 % der gesamten Thiaminexkretion des Organismus (s. dazu Tab. 1, Seite 30).

Andere Verbindungen als Thiamin, die aus Stoffwechselfvorgängen stammen, an denen Thiamin beteiligt ist, haben sich für eine Untersuchung als zu wenig geeignet erwiesen. Pyruvat wird im Harn zwar ausgeschieden, ist aber sehr instabil und für Bestimmungen keineswegs geeignet (SCHREIER (1956)), die α -KGS im Harn zeigte keine signifikante Abhängigkeit von der Thiaminzufuhr (KRAUT et al. (1965)).

2.2.3.3.1. Freies Thiamin

Thiamin wird in den Glomerula der Niere filtriert und teilweise in den Tubuli rückresorbiert, gleichzeitig aber auch aktiv sezerniert. Es wird angenommen, daß die Niere Thiaminpyrophosphat aktiv dephosphoryliert oder daß die Niere phosphoryliertes Thiamin einfach nicht durchläßt (HAUGEN (1960), HAUGEN (1961 b), MALNIC et al. (1960), MALNIC et al. (1962)). Die Thiaminausscheidung ist demnach auch von einer ausreichenden Nierenfunktion abhängig. Die Nierenschwelle für Thiamin ist sehr niedrig. Bereits bei Konzentrationen von 1 mcg/% im Blut ist eine Exkretion und bei mehr als 10 mcg/% eine maximale Clearance nachweisbar (FRIEDEMANN et al. (1948)).

Daß zwischen der abnehmenden Thiaminausscheidung im Harn und den Gewebevorräten Zusammenhänge bestehen, die über den Thiaminstatus Aufschluß geben können, wurde vielfach erwähnt (MICKELSEN et al. (1947), OLDHAM et al. (1946), MASON und WILLIAMS (1942), ZIPORIN et al. (1965 b), SPECTOR et al. (1954), PEARSON (1962)).

Mehrere Wege, auf denen der Thiaminstatus aus der Ausscheidung mit dem Harn ermittelt werden kann, sind beschriftet worden.

a) Bestimmung im 24-Std-Harn

Bei kontrollierter Thiaminaufnahme wird der 24-Std-Harn gesammelt und darin das Thiamin bestimmt. Bei thiaminarmer oder thiaminfreier Kost sinkt die Ausscheidung sehr schnell ab. Bei gleich hoher Zufuhr konnten Unterschiede in der Ausscheidung beobachtet werden (s. dazu Tab. 2).

Bei der Ermittlung des 24-Std-Harns werden Phasen mit geringerer und stärkerer Konzentration erfaßt und ein gutes Gesamtbild der Tagesausscheidung vermittelt.

In Tabelle 2 werden die absoluten Werte genannt. Darüber hinaus wird die Ausscheidung aber auch in Prozent der Aufnahme ausgedrückt. Bei diesem Verfahren wird deutlicher, wie sich die Ausscheidung bei verschiedenen hohen Dosen verhält (KATSURA et al. (1964)). Je größer die zugeführte B_1 -Menge ist, desto niedriger soll im allgemeinen die prozentuale Ausscheidung im Harn sein. Dieses Verhalten wurde verschieden gedeutet. DRIGALSKI (1939) nimmt eine mit der Höhe der Zufuhr zunehmende Vitaminzerstörung an, GUHR (1939) denkt an eine intermediäre Thiochromverbindung, PEZOLD und DITTMAR (1940) sehen den "Verlust" in der Kopplung von Thiamin an Phosphorsäure zum Co-Ferment, der Cocarboxylase. Es wurden Ausscheidungen von 3 - 32 % bei Aufnahme unterschiedlich

Tab. 2: Thiaminausscheidungen im 24 Stunden-Harn

Thiamin-Aufnahme in mg/Tag	Thiamin-Aus- scheidung/ 24 Std in mcg	Autor
6 Tage thiaminfrei	50	ZIPORIN et al. (1965 a)
18 Tage thiamin- frei	-	JOLLIFFE et al. (1939) KEYS et al. (1945) MELNICK (1942) WILLIAMS et al. (1939 a)
Thiaminfrei	50 - 80	WANG und YUDKIN (1940)
0,1 über 21 Wochen	fallend von 100 - 15	WILLIAMS et al. (1939 a)
0,2/1000 Kal	5 - 20	FAO/WHO (1967)
0,2/1000 Kal	5 - 20	MICKELSEN et al. (1947) MASON und WILLIAMS (1942) OLDHAM et al. (1946)
0,2/1000 Kal	3 - 19	WILLIAMS et al. (1943 c)
0,3/1000 Kal	34 - 109	LOUHI et al. (1952)
0,36/1000 Kal	40 - 50	OLDHAM et al. (1946)
0,45/1000 Kal	43 - 369	WILLIAMS et al. (1943 b)
0,5/1000 Kal	100 - 276	LOUHI et al. (1952)
0,5/1000 Kal	100	ELSOM et al. (1942)
0,99/1000 Kal	92 - 602	BENSON et al. (1941)
Beri-Beri	0 - 15	FAO/WHO (1967)
Beri-Beri	0 - 15	UNGLAUB und GOLDSMITH (1954)
Beri-Beri	0 - 15	WILLIAMS (1961)
Normalkost	200	EGaña et al. (1942)
Normalkost	33 - 661	SCHREIER (1956)
Normalaufnahme (gesunde Ver- suchspersonen)	Ø 166	BERNDT und KUTSCHKE (1967)

hoher Dosen gefunden (LOUHI (1952), OLDHAM et al. (1944), BENSON et al. (1941), STEARNS et al. (1958), HOLMAN (1954), KAMEL-LOTFI (1964)). Kinder lagen in der prozentualen Ausscheidung etwas höher als Erwachsene (s. dazu Tab. 3).

Ausscheidungen unter 100 mcg/24 Std werden als mangelhaft angesehen (DENKO et al. (1946 a), DENKO et al. (1946 b), HAUGEN (1960), HAUGEN (1961 b), HILLS (1939), MELNICK et al. (1939 b), RITSERT (1938 a und b), RITSERT (1940), WILLIAMS et al. (1939 a), MELNICK und FIELD (1942), WILLIAMS et al. (1943 b), WILLIAMS et al. (1939 a), WILLIAMS und MASON (1941), KAMEL-LOTFI (1964)).

Als annehmbar werden Ausscheidungen von 50 - 200 mcg/Tag (SCHREIER (1956)) und 100 - 199 mcg/Tag (PEARSON (1962 b)) genannt. KRAUT et al. (1965) halten Werte von 200 mcg/Tag aufwärts für ein Kriterium guter Versorgung.

Prozentual ausgedrückt werden Ausscheidungen pro Tag im Harn wie folgt bewertet:

mangelhaft	niedrig	annehmbar	hoch	Autor
		13 %		LOUHI et al. (1952)
		20 %		OLDHAM et al. (1944)
		10 %		SCHREIER (1956)
unter 10 % bei Kindern	10-15 % bei Kindern		15 % bei Kindern	STEARNS et al. (1958)

b) Bestimmung innerhalb von 6 Stunden

Wenn die Möglichkeit, den 24-Std-Harn zu sammeln nicht gegeben ist, kann die Thiaminausscheidung innerhalb von 6 Stunden gemessen werden. Für diesen Fall werden folgende Werte als Richtlinie angegeben (PEARSON (1962 b)):

	mcg/6 Std
mangelhaft	10
niedrig	10 - 24
annehmbar	25 - 49
hoch	50

Tab. 3: Thiaminausscheidungen im 24-Std-Harn, ausgedrückt in Prozent

Thiaminaus- scheidungen in %	Bemerkungen	Autor
3 - 10	2 Tage Aufnahme von 50 mg	NAJJAR und HOLT (1943)
10 - 27,6	bei 0,5 mg/1000 Kal Aufnahme	LOUHI et al. (1952)
5,7 - 18,2	bei 0,3 mg/1000 Kal Aufnahme	LOUHI et al. (1952)
27,2	0,99 mg/Tag Aufnahme (Kinder)	BENSON et al. (1941)
20		OLDHAM et al. (1944)
15	gut versorgte Kinder	STEARNS et al. (1958)
13 - 32	Kinder	HOLMAN (1954)
15	Durchschnittswerte eines 28 Tage-Versuchs	KAMEL-LOTFI (1964)
10	0,2 mg/1000 Kal Aufnahme	ICNND (1960)
20	bei höheren Dosen als 0,2 mg/100 Kal	Publ. Health Rep. 75 : 687 (1960)

c) Bestimmung pro 1 Gramm Kreatinin

Wenn es nicht möglich ist, über längere Zeiträume hin Harn zu sammeln, so kann eine einzelne Probe für die Bestimmung benutzt werden. Das ist häufig unter Feldverhältnissen notwendig. Da die Kreatininausscheidung für den Menschen mit 1 g/50 kg Körpergewicht pro Tag ziemlich konstant ist (FAO, Nutr.Stud.Nr. 12 (1954)), kann die ausgeschiedene Thiaminmenge darauf bezogen werden. Dieses Verfahren soll genauso zuverlässig sein, wie die Angabe der Ausscheidung pro 24 Std (LOUHI et al. (1952)). Einige Werte der Thiaminausscheidung/g Kreatinin zeigt Tabelle 4. Als Index für eine gute Versorgung werden 150 mcg Thiamin/1 g Kreatinin genannt (LOUHI et al. (1952), FAO Nutr.Stud.Nr. 12 (1954), PEARSON (1962 b), ADAMSON et al. (1945)).

Das Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense gibt folgende Richtlinien für die Bewertung des Thiaminstatus mit Hilfe der Bestimmung des Thiamingehaltes im Harn pro g Kreatinin (ICNND (1957)):

mangel	niedrig	akzeptabel	hoch	
27	27 - 65	66 - 130	130	mcg Thiamin/g Kreatinin

Kinder zeigen nach STEARNS et al. (1958) etwas höhere Werte als Erwachsene.

1 - 3 jährige	176 - 600 mcg/g Kreatinin
4 - 6 jährige	121 - 400 mcg/g Kreatinin
7 - 9 jährige	181 - 300 mcg/g Kreatinin
13 - 15 jährige	151 - 250 mcg/g Kreatinin

Tab. 4: Thiaminausscheidungen pro Gramm Kreatinin

Thiaminaufnahme	Thiaminausscheidung in mcg/1 g Kreatinin	Autor
0,5 mg/1000 Kal	80 - 276	LOUHI et al. (1952)
0,3 mg/1000 Kal	26 - 107	LOUHI et al. (1952)
gut versorgte Personen	150	ADAMSON et al. (1945)
-	40 - 1155	REUTER et al. (1967)
gute Versorgung ♂ Erwachsene	116 - 195	PEARSON (1962 b)
gute Versorgung ♀ Erwachsene	97 - 165	PEARSON (1962 b)

d) Thiaminausscheidung nach Testdosis

Die einmalige Bestimmung des 24-Std-Harns, des 6-Std-Harns oder die Thiaminmenge pro 1 g Kreatinin, genügt nicht, um eine verlässliche Aussage über die Körpervorräte machen zu können. Zu viele Faktoren beeinflussen die Thiaminmenge im Harn. Erst bei Verabfolgung von Testdosen konnte eindeutig gezeigt werden, daß gut versorgte Personen mehr Thiamin ausschieden als schlecht versorgte (WILLIAMS et al. (1939 a), HILLS (1939), MELNICK et al. (1939 b), LOSSY et al. (1951)). Testdosen können oral oder parenteral verabfolgt werden. Oral Testdosen, von üblicherweise 5 mg, folgt die Messung der Thiaminausscheidung im Harn entweder nach 3 - 4 Stunden (NAJJAR und HOLT (1940), MELNICK (1942), GOLDSMITH und SARETT

(1948), MELNICK und FIELD (1942), POLLACK et al. (1940)) oder nach 24 Stunden (HILLS (1939), WILLIAMS et al. (1939 a), DAUM et al. (1948), LOUHI et al. (1952)).

Bei parenteralen Dosen wird 1 mg Thiamin verabreicht (KEYS et al. (1945), NAJJAR und HOLT (1940), WILLIAMS et al. (1943 a), WILLIAMS et al. (1943 b), HOLT (1944), WILLIAMS et al. (1943 c), und innerhalb von 4 Stunden die Ausscheidung gemessen.

NAJJAR und HOLT (1940) fanden bei intravenös verabreichter Testdosis die höchste Ausscheidungsrate in der ersten halben Stunde, während bei oraler Testdosis die höchste Ausscheidung zwischen der ersten bis dritten Stunde liegen soll (JOWETT (1940)).

Die Tabelle 5 zeigt Richtwerte, die für die Beurteilung des Thiaminstatus nach oraler Testdosis gelten können.

Die Angaben über die Ausscheidung bei parenteralen Testdosen gehen etwas weiter auseinander. MELNICK und FIELD (1939 b) und MELNICK et al. (1939 b) fanden 40 % der Testdosis wieder. WILLIAMS et al. (1943 b) fanden bei 0,45 mg Thiamin/1000 Kal. 9 - 33 % im Harn wieder. HOLT (1944) hält eine Ausscheidung von weniger als 10 % innerhalb von 4 Stunden nach der verabreichten Testdosis noch nicht für ein Anzeichen von Mangel. WILLIAMS et al. (1943 b) geben folgende Standardwerte für die Ausscheidung innerhalb von 4 Stunden nach einer Testdosis an:

normal	20 %
leichter Mangel	10 %
schwerer Mangel	5 %

Tab. 5: Thiaminausscheidung nach Testdosen in Prozent

Thiaminausscheidung nach Test- dosen in Prozent			Autor
innerhalb 4 Std	innerhalb 12 Std		
Optimal	Mangel	Optimal	
	weniger als 7		ZIPORIN et al. (1965 a)
	weniger als 14		DAUM et al. (1948)
	weniger als 20		BENSON et al. (1941)
12			OLDHAM et al. (1944)
		12	MELNICK und FIELD (1939 c) u. MELNICK et al. (1939 b)
	weniger als 7		MELNICK et al. (1939 b)
	weniger als 7		GIFFT und HALICK (1946)

Obwohl die Thiaminausscheidung im Harn eines der am häufigsten angewendeten Beurteilungskriterien für die Thiaminversorgung ist, sind häufig Bedenken geäußert worden, ob sich darin tatsächlich der Thiaminstatus widerspiegele (GASSMANN (1964), REHNER (1970), MICKELSEN et al. (1947), PEARSON (1962 b), GLATZEL (1967), REUTER et al. (1967)).

Ganz sicher müssen diese Einwände für die einmalige Ermittlung der Thiaminkonzentration im Einzelfall im Harn gelten. In einem einmaligen Test überlagern sich häufig physiologische Schwankungen mit den Schwankungen des Nahrungsthia-

mins (ZELLWEGER und ADOLPH (1954), WANG und YUDKIN (1940), KOYANAGI und HAREYAMA (1961), SCHREIER (1956), GLATZEL (1963), HORWITT et al. (1948)). Auf diese Weise entstehen beträchtliche Schwankungen von Individuum zu Individuum (BERNDT (1965), BRIN (1963), ELSOM et al. (1942), STEARNS et al. (1958), NAJJAR und HOLT (1940), POLLACK et al. (1940)). Über die Gewebevorräte wird bei diesen Untersuchungen nicht viel ausgesagt (REUTER et al. (1967), ELSOM et al. (1942)). Auch eine Adaptation des Organismus an niedrige Thiamindosen ist möglich (DAUM et al. (1949), MEYERS (1941)).

Trotz aller Einwände wird die Bestimmung des Harnthiamins dann für brauchbar gehalten, wenn große Bevölkerungsgruppen untersucht werden. In diesem Falle konnte sogar eine direkte Abhängigkeit der durchschnittlichen Thiaminausscheidung von der Thiaminaufnahme festgestellt werden (PEARSON (1967), LOWRY (1952)).

Der frühe Zeitpunkt, zu dem die Thiaminausscheidung im Harn zurückgeht, bereits zwischen dem 6. und 10. Tag im Mangel (ZIPORIN et al. (1965 a), JOLLIFFE et al. (1939), BRIN (1962 a)), eignet sich gut zur Frühdiagnose des Mangels.

Die schnelle Anpassung an die Thiaminzufuhr macht die Bestimmung der Thiaminausscheidung im Harn geeignet, Rückschlüsse auf die Höhe des Nahrungsthiamins zu ziehen (WISEMAN (1964), NAJJAR und HOLT (1940), GLATZEL (1967)). Bei größeren Untersuchungen können auf diese Weise gut versorgte Personen von vornherein ausgesondert werden (LOSSY et al. (1951)). Die Exkretion von Thiamin im Harn steigt bei hohen Zufuhren zunächst langsam an bis zu einem kritischen Punkt, der bei 0,5 mg/1000 Kal. Aufnahme erreicht ist. Von da ab steigt die Ausscheidung stärker an. Es wird angenommen, daß dieser kritische Punkt, die Minimalaufnahme repräsentiert, bei der gerade die Gewebsvorräte gesättigt sind (OLDHAM et

al. (1946), MASON und WILLIAMS (1942), PEARSON (1962 a), HORWITT et al. (1948), WILLIAMS et al. (1940)).

Bei Ausscheidungen unter 100 mcg Thiamin/Tag, reagiert die Ausscheidung ganz scharf auf die Zufuhr (KAMEL-LOTFI (1964)). Noch deutlicher, als bei der Ermittlung der einfachen Tagesausscheidung, tritt die Versorgung der Gewebe nach einer Testdosis hervor (WILLIAMS et al. (1939 a), HILLS (1939), MELNICK et al. (1939 b), LOSSY et al. (1951)). Bei der Wiederauffüllung mit Thiamin nach einer Mangelperiode tritt, bis wieder Thiamin im Harn erscheint, ein Zeit-lag auf. Diese Tatsache scheint zu bestätigen, daß zuerst die Gewebsvorräte wieder aufgefüllt werden (ZIPORIN et al. (1965 a)).

Bei allen erwähnten Vorteilen der Methode bleibt schließlich doch die Frage, ob das Harnthiamin wirklich die Gewebsvorräte widerspiegeln kann. Die niedrige Nierenschwelle (FRIEDEMAN et al. (1948)), und die notwendige Phosphorylierung des freien Thiamins zu stoffwechselaktiven Thiaminpyrophosphat (LOHMANN und SCHUSTER (1937), PEZOLD und DITTMAR (1940)) lassen an ein "Spill-over", vor allem bei Testdosen denken, selbst dann wenn die Gewebsvorräte nicht ausreichend aufgefüllt sind.

2.2.3.3.2. Thiamin-Metaboliten

In neuerer Zeit wurde ein bereits früher gemachter Versuch (BORZOOK et al. (1940), POLLAK et al. (1941), MICKELSEN et al. (1947), CASTER und MICKELSEN (1947)) mit dem Harn ausgeschiedene Thiaminmetaboliten in die Untersuchungen über den Thiaminstatus einzubeziehen, erneut aufgenommen (CASTER (1954), ZIPORIN et al. (1965 a und b), SUZUOKI et al. (1968), BALAGHI und PEARSON (1966), JACONO und JOHNSON (1957)). Für die Be-

stimmung der Thiaminmetaboliten benutzten die Autoren die mikrobiologische Methode.

Zunächst wurde die Pyrimidinverbindung Pyramin im Harn als Index zur Ermittlung des Thiaminstatus herangezogen (MICKELSEN et al. (1947), POLLACK et al. (1941)). POLLACK et al. (1941) erkannten Pyrimidin als die Substanz, die den Hefefermentationsprozeß aktiviert. Der Thiazolhälfte des Thiamins wurde zunächst wenig Beachtung geschenkt (MICKELSEN et al. (1947)). Erst später konnten ZIPORIN et al. (1962) zeigen, daß Bäckerhefe in der Lage ist aus äquimolaren Mengen Pyrimidin und Thiazol Thiamin zu bilden. Im Untersuchungsvorgang wird in einer Harnprobe mit Hilfe der Thiochrommethode das Thiamin bestimmt, und eine zweite Probe wird mit Hefe inkubiert. Nach Abstoppen der Hefereaktion wird das gebildete Thiamin in der zweiten Probe ebenfalls mit der Thiochrommethode bestimmt.

Mit Hilfe der erwähnten Methode wurde festgestellt, daß bei hohen Thiaminzufuhren zunächst die Thiaminmenge im Harn überwiegt und mit abnehmender Thiaminzufuhr zurückgeht. Die Pyrimidinausscheidung wird mit zunehmendem Thiaminmangel größer und stabilisiert sich schließlich auf einem bestimmten Niveau (MICKELSEN et al. (1947), ALEXANDER und LANDWEHR (1946 b), ZIPORIN et al. (1965 b)). ZIPORIN et al. (1965 a und b) nehmen an, daß die ausgeschiedenen Thiaminbruchstücke Thiazol und Pyrimidin dem im Stoffwechsel umgesetzten Thiamin entsprechen und dadurch eine Thiaminbilanz möglich sei.

In einem Versuch mit männlichen Versuchspersonen erreichte die Ausscheidung der Metaboliten Pyrimidin und Thiazol am 18. bis 30. Tag im Thiaminmangel einen konstanten Wert von etwa 900 mcg/24 Std. Während kein Thiamin mehr ausgeschieden wurde, blieb die Ausscheidung der Metaboliten für längere Zeit gleichmäßig hoch (ZIPORIN et al. (1965 b)). Die zu diesem Zeitpunkt ausgeschiedenen Metaboliten müssen einem Re-

servoir entstammen, das soviel Thiamin zur Verfügung stellen kann, wie zur Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen nötig ist. Der konstante Betrag von ausgeschiedenem Thiazol und Pyrimidin im Thiaminmangel spiegelt den echten Verbrauch an Thiamin wider (ZIPORIN et al. (1965 b)). Wenn das Reservoir erschöpft ist, bedeutet das den Tod des Individuums.

Der Thiaminbedarf kann aus der ausgeschiedenen Metabolitenmenge errechnet werden:

- a) Von der Menge Thiazol plus Pyrimidin, die zwischen dem 18. und 30. Tag im Thiaminmangel konstant ausgeschieden wird, ist das Nahrungsthiamin abzuziehen. Der verbleibende Betrag stellt den Minimumbedarf dar, der auf die zugeführte Tageskalorienmenge bezogen wird.
- b) Das Nahrungsthiamin wird nicht abgezogen. Der Minimumbedarf kann dadurch höher liegen.

Der errechnete Betrag beträgt 0,27 - 0,33 mg pro 1000 Kcal. Dazu rechnet ZIPORIN noch einen Sicherheitszuschlag von 50 %. Minimumbedarf + Sicherheitszuschlag ergeben einen Optimalbedarf von 0,54 - 0,66 mg/1000 Kcal.

Die auftauchende Frage, ob die Thiaminbruchstücke eventuell der Nahrung entstammen könnten, verneinten CASTER und MICKELSEN (1947). Sie fanden, daß von 4 mg einer an männliche Versuchspersonen verabreichten Pyrimidindosis nur 3 % resorbiert wurden. JACONO und JOHNSON (1957) und BORZOOK et al. (1940) konnten eine quantitative Beziehung zwischen Abbauprodukten und aufgenommener Thiaminmenge finden.

Ob eine Zerstörung von Thiamin durch die intestinale Mikroflora gegeben ist und dadurch vermehrt Thiazol entsteht, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden (SUZUOKI et al. (1968)).

PEARSON und DARBY (1967) halten die Thiaminmetaboliten für Produkte von thiaminabbauenden Thiaminasen, und nicht für Abbauprodukte die während der Teilnahme des Thiamins an Stoffwechselprozessen entstehen.

Der Versuch, die aufgefundenen Thiaminmetaboliten für eine Thiaminbilanz heranzuziehen, ist bis heute noch nicht gelungen. Mit Hilfe von Versuchen mit 14-C-Pyrimidin-markiertem Thiamin bei Ratten und Kaninchen fanden NEAL und PEARSON (1964) 22 verschiedene Thiaminmetaboliten. JACONO und JOHNSON (1957) fanden ebenfalls im Rattenversuch 16 verschiedene Metaboliten. Allein aus dieser Tatsache kann geschlossen werden, daß Thiaminaufnahme und Thiaminausscheidung nicht ohne weiteres gegenübergestellt werden können. Dazu kommt noch, daß der Beitrag der Darmbakterien zur Thiaminversorgung oder Thiaminzerstörung sehr schwer erfaßbar ist und daß auch noch nicht alle Stoffwechselprozesse an denen Thiamin beteiligt ist, restlos aufgeklärt sind. SAUBERLICH (1967) sieht im weiteren Ausbau des Isotopenverfahrens, verbunden mit Studien über das Metaboliten-Ausscheidungsmuster von Thiaminmangelpopulationen, noch unausgeschöpfte Möglichkeiten für die Bedarfsermittlung von Thiamin. PEARSON (1967) beurteilt die Methode ZIPORINS als zu ungenügend und glaubt, daß die Untersuchung der Ausscheidung von Thiaminmetaboliten, gekoppelt mit einer anderen als der mikrobiologischen Methode, zukünftig genauere Ergebnisse bringen kann.

2.2.4. Untersuchungen in Organen und Blut

Mehrfach wurde versucht, die Größe der vorhandenen Thiaminvorräte im Körper zu ermitteln. Die Wechselwirkungen der Reserven mit dem zirkulierenden Anteil des Vitamins wurden dabei ebenso untersucht (AEBI (1964)), wie einzelne Organe und das Blut.

Neben der Bestimmung des im Blut und Organen vorhandenen Thiamins, können als Kriterium der Versorgungslage auch Enzymaktivitäten gemessen oder Stoffwechselmetaboliten aus thiaminabhängigen Stoffwechselprozessen erfaßt werden.

2.2.4.1. Thiamin

Zu den Organen in denen Thiamin in nennenswerten Mengen zu finden ist, gehören Milz, Darm, Leber, Skelettmuskeln, Gehirn, Niere, Herz, Lungen, Testes. Über die mengenmäßige Verteilung gibt die Tabelle 6 einen Überblick. Die zum gro-
ssen Teil tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse gehen auseinander darüber, was die Thiaminvorräte in den verschiedenen Organen betrifft. Die Unterschiede sind teilweise durch die Anwendung verschiedener Methoden bedingt. Die Untersuchungen von BAKER et al. (1965) wurden mit Hilfe des Protozoen-
flagellaten *Ochromonas danica* durchgeführt. HAUGEN (1961 a) benutzt die Thiochrommethode, PEARSON (1967) verwendete zum einen die Transketolaseaktivitätsmessung nach DREYFUS (1962) und zum anderen für Bestimmungen des Blut- und Gewebethiamins den mikrobiologischen Test mit *Lactobacillus viridescens*. Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Analysenwerte kann in der Variabilität bei der Wahl des Ernährungs- und

Tab. 6: Verteilung des Thiamins in Körperorganen in mcg/g

Gesamter Körper		Milz		Darm		Leber		Skelett-Muskeln		Gehirn		Niere		Herz		Lunge		Testes		Autor	
R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M	R	M		
1		1,8		1,7		9,3		28,0	8,0	7,0	3,0	3,8	3,8	6,6	1,5	6,5	PEARSON (1967)				
																	BAKER et al. (1965)				
						1,2			0,4	1,0	1,0	1,7		2,6			FERREBEE et al. (1942) ¹⁾				
						1,0			0,5	1,0	1,0	1,0		2-3			GOLDSMITH (1964)				
2		1-1,5															LOWRY (1952)				
																	KÜHNAU (1952) ²⁾				
																	HAUGEN (1961 a)				
																	ø12,4-15,9				

R = Ratte

M = Mensch

1) Aus Autopsiematerial; normale Thiaminzufuhr

2) Errechneter Wert aus der Angabe von KÜHNAU (1952), daß 30 % des Gesamtthiamins in der Leber zu finden ist, die Leber durchschnittlich 1,5 kg wiegt und aus der Angabe von JANSEN (1954), daß der gesamte Körper 30 mg Thiamin enthält.

Leistungsstatus der Versuchsobjekte gesehen werden.

Wenn auch keine überzeugende Übereinstimmung über den Thiamingehalt der einzelnen Organe gefunden werden konnte, so war aber doch zu erkennen, daß sehr hohe Konzentrationen in der Leber zu finden sind (BAKER et al. (1965), PEARSON (1967), KÜHNAU (1952), GOLDSMITH (1964), HAUGEN (1961 a)). Die Schlüsselstellung der Leber (PEZOLD und DITTMAR (1940), BERNDT und HILLER (1963), BARNABEI und WILDEMAN (1961), GASSMANN et al. (1960)) und ihr hoher Thiamingehalt vermitteln einen Anhaltspunkt über die Vorräte an phosphoryliertem, also stoffwechselaktivem Thiamin. BAKER et al. (1965), PEARSON (1967), FLORIGN und SMITS (1948) fanden eine gute Relation zwischen den Konzentrationen von Thiamin in Leber und Blut, und auch FENNELLY et al. (1964) und PEARSON (1967) konnten gut übereinstimmend zeigen, daß die Leber- und Blutthiamingehalte auf den Thiaminentzug parallel reagierten. PEARSON (1967) benennt die Leberbiopsie als die Methode der Wahl, um ein genaues Bild über die Körpervorräte zu erhalten.

Wenn auch die Leber aufgrund ihrer physiologischen und biochemischen Schlüsselstellung innerhalb des Organismus tatsächlich die beste Information über die Körpervorräte zu liefern vermag, so bestehen jedoch erhebliche Schwierigkeiten bei der Gewinnung der Proben. So dürfte die Bestimmung des Leberthiamingehaltes beim Menschen auf wenige Einzelfälle beschränkt bleiben und für Forschungszwecke das Tierexperiment vorerst noch im Vordergrund stehen. Im Tierexperiment kann zudem eine Relation einzelner Körperorgane zum Gesamthiaminwert ermittelt werden.

Wenn es schon problematisch ist, in vivo Leberproben zu gewinnen, so trifft das in demselben, wenn nicht noch größerem Ausmaß auch für andere Organe zu. So interessant die Thiamin-

gehalte in Herz, Nieren, Skelettmuskeln, Gehirn u.a. sein mögen, für die Ermittlung des Thiaminbedarfs direkt am Menschen bestehen erhebliche praktische Schwierigkeiten. Die Experimente am Tier können gewisse Aufschlüsse geben, jedoch bleiben letztlich die Körpervorräte an Thiamin beim Menschen eine nicht direkt bestimmbare Größe.

Aus der Tatsache, daß das Blut, obwohl es den Stoffaustausch zwischen Zelle und Umwelt vermittelt, trotzdem die Konstanz von bestimmten Eigenschaften und Konzentrationen wahrt, lassen sich eine Reihe von Untersuchungsmethoden aufbauen. Unter normalen Bedingungen sind die einzelnen Blutbestandteile gleichbleibend, schon kleine Verschiebungen zeigen Störungen im Organismus an.

Über die Werte der Gesamthiaminkonzentration im Blut liegen sehr verschiedene Angaben vor. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich, werden Mengen von 2,48 bis 16 mcg/100 ml angegeben.

Die Hauptmenge des Blutthiamins liegt in den Blutzellen in phosphorylierter Form vor. Das Serum enthält nur wenig Thiamin und das praktisch alles in freier Form (NAJJAR und HOLT (1940)). HOUSER et al. (1967) geben die Verteilung des Thiamins im gesamten Blut so an:

75 % des gesamten Thiamins befindet sich in den roten Blutzellen, 15 % in den weißen Blutzellen und 10 % im Plasma. 10 - 15 % des Blutthiamins liegen in freier Form im Serum vor (GOLDSMITH (1964), BICKNELL und PRESCOTT (1948), WISEMAN (1964), HAUGEN (1961 a)). RINDI et al. (1968) fanden, daß 64 % des Plasmathiamins als Monophosphat vorliegt. BAKER et al. (1965) berichten, daß 75 % des Gesamthiamins im Serum vorliege. Es wäre denkbar, daß sich die abweichenden Angaben durch methodische Unterschiede erklären. BAKER et al. (1965) bestimmten mit *Ochromonas danica* den Thiamingehalt, und es könnte sein, daß der Flagellat nur das Thiamin außerhalb der Erythrozytenmembran erfaßt, die Membran selbst jedoch nicht

Tab. 7: Thiaminkonzentrationen im menschlichen Vollblut

mcg/100 ml	Bestimmungsmethoden	Autor
5	mikrobiell ermittelte Durchschnittswerte	PEARSON (1967)
6,8 - 15	mikrobiell ermittelt	SCHREIER (1956)
2,8	ermittelt mit Ochromomas danica	BAKER et al. (1965)
9 - 16	verschiedene Methoden	DEUTSCH (1942)
5,39	Durchschnittswert ermittelt mit Hefefermentationstest	GOODHART (1941)
2,48- 7,08	experimentell ermittelt mit der Thiochrommethode bei verschiedenen hohen Thiamindosen	HAUGEN (1961 a)
4,3 - 5,2	Thiochrommethode	BURCH et al. (1952)
5,0 - 10,0	Thiochrommethode	GREENBERG und RINEHART (1945)
3 - 11,2	Thiochrommethode	FRIEDEMANN und KMIECIAK (1943)
mcg/100 ml	Bemerkungen	Autor
7	bei täglicher Verabreichung von 700-750 mcg Thiamin	OLDHAM et al. (1944)
7,6	Durchschnittswerte die der Verfasser aus der Literatur ermittelt hat	MAGYAR (1940)
4,43	Säuglinge ohne Thiamin in der Kost	KNOTT et al. (1943 a)
5,83	Säuglinge mit Thiamin in der Kost	KNOTT et al. (1943 a)
5,5 - 10,5	gutversorgte Personen	FAO Studies Nr. 12 (1954)
4,5 - 12	Durchschnittswerte von normal versorgten Personen	SCHREIER (1956)
7,4	Durchschnittswerte von normal versorgten Personen	BICKNELL und PRESCOTT (1948)
6	normal versorgte Personen	GOLDSMITH (1964)

durchdringen kann.

Über die Höhe des Thiamingehalts in den Leukozyten wurde übereinstimmend festgestellt, daß sich dort zehn mal soviel wie in den Erythrozyten befindet (WISEMAN (1964), SAUBERLICH (1967), GOLDSMITH (1964)), HOUSER et al. (1967) erwähnen, daß die weißen Blutzellen die größte Variationsbreite im Thiamingehalt aufweisen. Der Thiamingehalt in den Erythrozyten liegt (s. Tab. 8) zwischen 75 - 90 % des Gesamtblutthiamins (HOUSER et al. (1967), WISEMAN (1964), FAO Nr. 12 (1954)). Wird in Betracht gezogen, daß die Erythrozyten den höchsten Prozentsatz der geformten Blutzellen ausmachen und daß die stoffwechselaktive Form TPP darin vorliegt (NAJJAR und HOLT (1940), WISEMAN (1964), FAO Nr. 12 (1954), GOLDSMITH (1964), WOHL und GOODHART (1964)), dann wird verständlich, daß eine Reihe von Autoren aus dem Erythrozytenthiamin Rückschlüsse auf den Thiaminstatus ziehen (PEZOLD und DITTMAR (1940), RINDI et al. (1968), NAJJAR und HOLT (1940), KATSURA et al. (1964), GOODHART und SINCLAIR (1940)). BRIN (1963) ist der Auffassung, daß das Enzymmuster der Erythrozyten den Genotyp des jeweiligen Individuums widerspiegele.

Tab. 8: Thiamingehalt in einigen Blutbestandteilen des Menschen

Serum in mcg/100 ml	Erythrozyten in mcg/100 ml	Autor
2,1		BAKER et al. (1965)
0,5		BICKNELL und PRESCOTT (1948)
1		WISEMAN (1964)
2		NAJJAR und HOLT (1940)
	8	GOLDSMITH (1964)
	4,5 - 12	GOODHART und SINCLAIR (1939)
	7,0	GOODHART (1940)
	10 (bei Säuglingen)	SCHLUTZ und KNOTT (1941)
	7,8	BENSON et al. (1942 b)
	6 - 12	WISEMAN (1964)

Die Beurteilung in der Literatur über die Aussagekraft des Blutthiaminlevels als Kriterium der Versorgungslage ist jedoch nicht sehr ermutigend. Zum Teil werden die großen Schwankungen der Werte, auch bei normal versorgten Personen, als nachteilig für die Beurteilung des Thiaminstatus angesehen (FAO, Nr. 12 (1954), SAUBERLICH (1967), OLDHAM et al. (1944), SCHREIER (1956), KÜHNAU (1952)). GASSMANN (1964) beschreibt, daß noch nicht einmal bei manifester Beri-Beri die Blutthiaminwerte wesentlich abgesunken waren und daß auch nicht immer zwischen Blutthiamingehalt und Thiaminausscheidung im Harn eine eindeutige Beziehung bestehe. Die FAO/WHO (1967) erwähnen die Bestimmung des Blutthiamins überhaupt nicht als mögliches Kriterium für die Bedarfsermittlung.

Einige Autoren erwähnen die großen Schwankungen der Werte durch Nahrungseinflüsse, die in unkontrollierten Versuchen große Bedeutung haben (NAJJAR und HOLT (1940), RINDI et al. (1968), WOHL und GOODHART (1964)). HAUGEN (1961 a) stellte bei 11 gesunden Versuchspersonen eine nahrungsabhängige Beziehung zum freien Thiamin im Ganzblut fest, bei der Bestimmung des Gesamtthiamins im Ganzblut fand sich jedoch eine starke Variabilität von Person zu Person und bei der Person wiederum von Tag zu Tag. Auch wenn er orale Testdosen gab, zeigten sich keine nennenswerten Veränderungen des Thiaminlevels. PEZOLD und DITTMAR (1940) fanden zwar nach intravenöser Injektion innerhalb von 5 - 10 Minuten einen Kulminationspunkt in der Konzentrationskurve, aber nicht unter dem Einfluß der Nahrung.

BITSCH et al. (1969) halten die Bestimmung des Blutthiaminspiegels für ein aussagekräftiges Kriterium, wenn ein und dieselbe Versuchsperson im vollversorgten und später im Mangelzustand untersucht wurde. Sie konnten in einem kontrollierten Versuch mit weiblichen und männlichen Versuchspersonen einen Abfall des Thiamingehaltes im Blut, wenn auch nicht statistisch gesichert, in der Mangelperiode finden. Noch eindrucksvoller und auch statistisch gesichert war der Wiederanstieg des Blutthiaminspiegels nach einem oralen Thiaminstoß. Auch KNOTT et al. (1943 a) berichten von einem kontrollierten Versuch mit Brustkindern und fanden bei den Kindern, deren Mütter Thiaminzulagen erhielten, höhere Thiamingehalte im Blut. Schließlich sei auf PEARSON (1967) hingewiesen, der von einer guten Korrelation der Blutthiaminwerte, bestimmt im Ganzblut, zu den Körperthiaminwerten spricht. Er hält die Bestimmung der Blutthiaminwerte für potentiell geeignet, um die Versorgungslage zu ermitteln. Leider seien sehr viele praktische Mängel, vorwiegend methodischer Art, noch nicht beseitigt. PEARSON (1967) und KRAUT et al. (1955) halten die Konzentration des Thiamins im Blut für zu niedrig, als daß damit Serienversuche am Menschen durchgeführt werden können.

Daß trotz aller erwähnten Schwierigkeiten der Thiamingehalt im Blut immer wieder als Kriterium für die Versorgungslage verwendet wird, geht auch aus der Tatsache hervor, daß Richtwerte für die Blutthiaminkonzentration aufgestellt worden sind. Eine ältere FAO-Studie Nr. 12 (1954) nennt Konzentrationen unter 4,5 mg/100 ml als abnorm und solche unter 2,0 mg/100 ml als extrem abnorm. Normale Konzentrationen liegen entsprechend dieser Studie zwischen 5,5 - 10,5 mg/100 ml im Ganzblut. LEEVY et al. (1965) nennen Werte unterhalb von 2 - 3 mg/100 ml ein Zeichen ungenügender Versorgung.

2.2.4.2. Enzymaktivitäten

Die rasche Entwicklung der Enzymforschung brachte eine Fülle von Erkenntnissen über Stoffwechselprozesse und deren Katalysatoren. Auch die Rolle des Thiamins als Co-Enzym innerhalb von Enzymsystemen wurde zunehmend aufgeklärt. Obwohl eine Reihe von thiaminabhängigen Enzymreaktionen bekannt sind, können nicht alle für die Bedarfsermittlung herangezogen werden. Es ist entweder schwierig, im Versuch am Menschen geeignete Proben zu gewinnen, wie zum Beispiel im Falle der Histidin-Decarboxylase (BERNDT (1965), RAPOPORT (1962)), oder der Pyruvat-Dehydrogenase, die vorwiegend im Herzen lokalisiert ist (REINAUER et al. (1968)). Zum Teil ist auch die Aussagekraft nicht spezifisch genug, weil andere vom Thiamin unabhängige Enzyme mitwirken, wie das beispielsweise bei der Glyoxylat-Decarboxylase der Fall ist (BERNDT und HILLER (1963), LIANG (1960), LIANG (1962 a und b), BERNDT (1965), HOCKADAY et al. (1964), SAUBERLICH (1967)). Eine Reihe von Enzymuntersuchungen werden ergänzend bei der Ermittlung des Thiaminstatus herangezogen, sind aber nicht direkt mit einem Thiamin-

mangel zu verbinden (DEUS et al. (1968), RAMAKRISHAN (1963), KRAUT et al. (1965), VAN EYS (1961), DRUMMOND (1961), BRUM (1967), SCHWARTZ und MANTHEI (1964); BITSCH et al. (1969), MUSSA und COLOMBO (1965)).

Nachdem RACKER et al. (1953) nachgewiesen hatten, daß Thiaminpyrophosphat auch Co-Enzym der Transketolase ist, wurde beobachtet, daß Thiaminmangel eine Abnahme der Transketolase-Aktivität verursacht (WOLFE et al. (1958), BRIN et al. (1958 a), BRIN et al. (1960), DREYFUS (1962)). Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wurde eine entsprechende Methode entwickelt (BRIN et al. (1958 a), BRIN und YONEMOTO (1958 b), BRIN et al. (1960), BRIN (1962 a), BRIN (1962 b), BRIN (1964 a), WOLFE et al. (1958), DREYFUS (1962)), mit deren Hilfe der Thiaminversorgungszustand direkt, innerhalb eines Stoffwechselprozesses in Organen und Blut ermittelt werden kann.

Die Transketolase katalysiert die Übertragung der C-Atome 1 und 2 von Xylulose-5-Phosphat als "aktivierter Glykolaldehyd" auf Ribose-5-phosphat. Die Reaktionsprodukte sind Sedoheptulose-7-Phosphat und 3-Phosphoglyzerinaldehyd (BRUNS et al. (1958), BRIN et al. (1960)) (s. Abb. 2). In dem sogenannten "Pentosephosphatzyklus" wird normalerweise Glucose-6-Phosphat unmittelbar zu Pentosen oxidiert. Die entstehenden Pentosen werden für die Bildung von Nukleinsäuren benötigt. Außerdem entstehen bei der Oxidation 2 Mol NADPH_2 , die für die Synthese von Fettsäuren und Steroiden Bedeutung haben (RAPOPORT (1962)).

Die Messung der Transketolaseaktivität gilt heutzutage als das geeigneteste Kriterium zur Ermittlung der Thiaminversorgungslage. Übereinstimmend stellen eine Reihe von Autoren fest, daß die Bestimmung der Transketolaseaktivität die deutlichste Abhängigkeit von der Thiaminzufuhr zeigt (BRIN (1963), STIELAU et al. (1965), HARO et al. (1966), WOLFE et al. (1958),

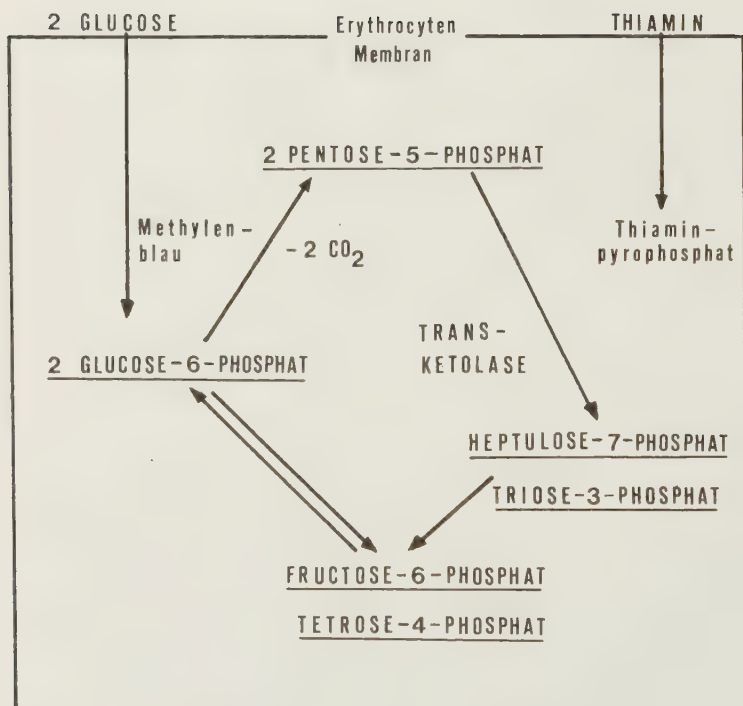


Abb. 2: Pentosephosphatzyklus

entnommen aus: BRIN, M. et al. (1960)

BRIN (1962 a), BRIN et al. (1958 a), BRIN et al. (1960), ZIPORIN et al. (1965 a), GLATZEL (1967), DINGELDEIN (1963), BERNDT (1965), GASSMANN (1964), DEUŠ et al. (1968), REHNER (1970), KRAUT et al. (1965), PEARSON (1967), SAUBERLICH (1967), DREYFUS (1962)).

Unabhängig dagegen ist die Enzymfunktion von einem Mangel an Pyridoxin, Riboflavin und Protein (BRIN (1961)).

KRAUT et al. (1965) berichten von einem Versuch mit extrem niedrigen Dosen Thiamin, in dem auch mit Thiaminpyrophosphatzulage keine Normalisierung mehr erreicht werden konnte. Sie führen das auf eine Veränderung des Apo-Fermentes zurück. Dasselbe berichtet auch BERNDT (1965). Abgesehen von diesen extremen Fällen muß aber doch die gute Abhängigkeit der Transketolaseaktivität von der Thiaminzufuhr betont werden.

Als Maß für den Grad der Versorgung wird im allgemeinen der TPP-Effekt herangezogen. Es wird dabei der Anteil des Apo-Enzyms bestimmt, dem zur vollen Aktivitätsentfaltung nicht genügend TPP zur Verfügung steht (BRIN (1965)). Für die Erhöhung der Enzymaktivität durch den Zusatz von Thiaminpyrophosphat werden folgende Prozentsätze als Maß für den Grad der Versorgung angegeben:

TPP-Effekt	bis 15 %	=	milder Mangel	(BERNDT (1965))
"	bis 30 %	=	mäßiger Mangel	
"	bis 40 %	=	schwerer Mangel	

TPP-Effekt	bis 10 %	=	normal	(BRIN (1962 a))
"	bis 15 %	=	unzureichende Vorräte	

TPP-Effekt	0 - 15 %	=	normal	(BRIN (1964 a))
"	15 - 24 %	=	marginal	BRIN et al. (1965))
"	mehr als 25 %	=	schwerer Mangel	

SAUBERLICH und BUNCE (1963) geben aufgrund der Transketolaseaktivität der Erythrozyten, die mit dem Harnthiamin korreliert waren, folgende Werte an:

TPP-Effekt	bis 15 %	=	akzeptabel
"	16 - 20 %	=	niedrig
"	mehr als 20 %	=	Mangel

Als Maß für den Grad der Versorgung wird von BRIN (1964 a) auch die gebildete Hexosemenge in mg/ml per Std. angegeben:

0,8	=	akzeptabel
0,7 - 0,79	=	marginal
0 - 0,69	=	mangelhaft

Der große Vorteil der Methode liegt darin begründet, daß der Thiaminmangel in einem sehr frühen Stadium erkannt werden kann. Die Abnahme der Enzymaktivität kann bereits mangelhafte Versorgung anzeigen, wenn diese in einem Bereich abgesunken ist, in dem sich noch keine Wachstumsstörungen oder andere Mangelsymptome zeigen. BRIN konnte 1962 a zeigen, daß in einem Versuch mit Menschen der 6 Wochen lang dauerte, und während dem 190 mcg Thiamin pro Tag gegeben wurden, die Transketolaseaktivität bereits am 10. Tag nachließ. Das Gewicht ließ am 22. Tag nach und der Kh-Index erhöhte sich erst nach 25 Tagen. Ähnliches konnte DINGELDEIN (1963) im Rattenversuch nachweisen. Die Tiere begannen am 20. Tag im Gewicht abzufallen, aber schon am 12. - 15. Tag ließ die Transketolaseaktivität in den Erythrozyten nach. ZIPORIN (1965 a) beobachtete am 12. Tag im Thiaminmangel einen Rückgang der Transketolaseaktivität.

Eine Schwäche der Methode ist die Tatsache, daß es wie bei der Bestimmung aller biologischen Größen auch eine Variabilität der Transketolaseaktivität von Individuum zu Individuum

gibt (REUTER et al. (1967), FENNELLY et al. (1967), SAUBERLICH (1967), PEARSON (1962 a), KRAUT et al. (1965), RITZEL (1968), ferner ist die Abhängigkeit von der allgemeinen Kostzusammensetzung zu betonen.

ZIEVE et al. (1968 b) berichten, daß Magnesiummangel und Alkoholfuhr die Transketolaseaktivität senken. CHENG et al. (1969) fanden, daß bei uneingeschränktem Nahrungsthiamin die Transketolase am meisten von Fruktose induziert wurde. Sehr niedrig war die Transketolaseaktivität jedoch bei Fett und Protein. Eine Beeinflussung der Transketolaseaktivität konnte BRIN (1964 b) durch Pharmaka feststellen.

Noch offen ist die Frage, ob maximale Transketolaseaktivität überhaupt notwendig ist, um volle Organfunktion zu garantieren (GASSMANN und PROLL (1966), KRAUT et al. (1965)). REUTER et al. (1967), GASSMANN und PROLL (1966) berichten, daß maximale Transketolaseaktivität im Blut erst dann auftritt, wenn die Leber mit Thiamin gesättigt ist.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß verschiedene Methoden zur Messung der Transketolaseaktivität und ihre verschiedene Bewertung auch zu verschiedenen Ergebnissen führen können.

2.2.4.3. Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels

Bevor es möglich war, Enzymaktivitäten zu bestimmen, konnten nur die biochemischen Rückwirkungen der verminderten Enzymaktivitäten gemessen werden. Im Thiaminmangel treten als Folge verminderter Enzymaktivitäten vermehrt Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels auf, die auch teilweise als vermehrt auftretende, bisulfitbindende Substanzen in Blut

oder Harn erfaßt werden (THOMPSON und JOHNSON (1935), SHILS et al. (1941), ROBINSON et al. (1940), NEUWEILER und NYFFE-NEGGER (1949)). Vorwiegend ist eine Anhäufung von Pyruvat und Lactat, aber auch eine Veränderung des Verhältnisses einzelner Metaboliten zueinander zu finden (WILLIAMS et al. (1939 a), MARKKANEN (1960 a), MARKKANEN (1960 b), MARKKANEN et al. (1960), KLEEBOERG und GITELSON (1954), COON und WOLFMAN (1961)). THOMPSON und JOHNSON (1935) zeigten, daß sich im Blut von Thiaminmangeltieren Pyruvat anhäufte und KINNERSLEY und PETERS (1929 und 1930), sowie DE JONG (1936) fanden eine Anhäufung von Lactat im Gehirn von Thiaminmangeltauben. PETERS (1936) berichtet, daß eine direkte Beziehung zwischen Thiaminmangel und der Anhäufung von Lactat und Pyruvat in Gehirnschnitten von Tauben bestand und 1937 zeigten LOHMANN und SCHUSTER, daß Thiaminpyrophosphat als Cocarboxylase bei der Pyruvatdecarboxylierung funktioniert. Später erkannte man genauer die Funktion des Thiamins im Stoffwechsel der α -Ketosäuren (KRAUT et al. (1965), BUCKLE (1965), BARRON et al. (1941), CASTER (1954)). Zunächst glaubte man, daß nur ein Thiaminpyrophosphat-abhängiges Enzym den Stoffwechsel katalysiert. Heute aber weiß man, daß an der Umwandlung des Pyruvats eine ganze Kette von Fermenten beteiligt ist, die die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-Co-A katalysieren (SEBRELL et al. (1954), LANG (1952), REED et al. (1958 a und b)). Analog zur Transketolasereaktion treten als Zwischenprodukte bei der Pyruvatdecarboxylierung aktiver Acetaldehyd 2-(α -Hydroxyäthyl-TTP) und bei der Oxyketoglutarat-Decarboxylierung aktiver Succinathalbaldehyd auf (HOLZER und BEAUCAMP (1961), BRESLOW (1961), KRAMPITZ et al. (1958)).

Autoren, die nur den basalen Wert von Pyruvat, Lactat und Glucose im Blut gemessen haben, fanden keine Erhöhung dieser Substanzen im Thiaminmangel. Andere Autoren stellen eine leichte Erhöhung von Pyruvat, Lactat und/oder der Glucose-

konzentration im Blut fest. Das allerdings erst zu verhältnismäßig spätem Zeitpunkt (s. dazu Tabellen 9 und 10). Der Kohlenhydratstoffwechsel ist auch im Thiaminmangel relativ stabil. Das zeigten einige Arbeiten (BENEVENGA et al. (1967), JONES und DE ANGELI (1960)) mit ^{14}C -markiertem Pyruvat und Lactat im Tierversuch. Wie aus der Tabelle 10 hervorgeht, treten Veränderungen erst so spät ein, daß bereits andere Symptome auftreten, an denen der Thiaminmangel erkannt werden kann.

Erst wenn zusätzlich eine Belastung mit Glucose und/oder Arbeit vorgenommen wurde, konnten Veränderungen besser aufgedeckt werden.

Auf der Suche nach einem Stoffwechselbelastungstest im leichten oder versteckten Thiaminmangel entwickelten HORWITT et al. (1948) folgenden Test:

Nach der Entnahme einer Nüchtern-Blutprobe erhält die Versuchsperson 1,8 mg Glucose per kg oral verabreicht. Eine Stunde danach muß die Versuchsperson in Abständen von 1 Minute 21 Stufen von 19 cm Höhe steigen. Nach 5 Minuten Arbeitsleistung wird wieder eine Blutprobe entnommen und darin das Verhältnis von verbrauchter Glucose zu gebildetem Lactat und Pyruvat, ausgedrückt in mg/%, bestimmt. Der Carbohydrat-Metabolic-Index wird nach folgender Formel errechnet:

$$\text{CMI} = \frac{L - \frac{G}{10} + 15 P - \frac{G}{10}}{2}$$

Ein Index unter 15 zeigt gute Versorgung an, ein Index über 15 drückt schlechte Versorgung aus.

Tab. 9: Untersuchungen an Thiamin-unterversorgten Personen
o h n e Veränderung von Pyruvat und Lactat im Blut

Dauer d. Versuchs	Ergebnis	Autor
22 Tg.	keine Erhöhung von Pyruvat und Lactat, trotz erniedrigtem Harnthiamin und Auftreten anderer Symptome	ROBINSON et al. (1940)
ohne Angabe	keine Unterschiede zwischen Normalpersonen und Beri-Beri-verdächtigen Personen	BHUVANSESWARAN und SREENIVASAN (1962)
28 Tg.	keine Veränderung von Pyruvat und Lactat in Ruhe und bei leichter und schwerer Arbeitsbelastung	EGANA et al. (1942)
37 Tg.	keine Erhöhung der Konzentrationen von Pyruvat und Lactat im Blut (ohne Belastung)	SHILS et al. (1941)
bis zu 50 Tg.	keine Erhöhung von Pyruvat und Pyruvat zu Lactat der Versuchsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe auch bei Glucosebelastung	KLEIN und ELSOM (1944)
63 Tg.	keine Erhöhung von Pyruvat und Lactat im Blut	ELSOM et al. (1940 a)
4 mal bis zu 84 Tg.	verschieden hohe Thiamindosen brachten keine Veränderung der Konzentration von Pyruvat und Lactat im Blut, auch nicht nach Belastung mit Glucose und Arbeit	KEYS et al. (1943)
147 Tg.	keine Erhöhung von Pyruvat und Lactat im Blut	WILLIAMS et al. (1939 a)
bis zu 169 Tg.	bei verschieden hohen Thiamindosen blieb die Pyruvatkonzentration im Blut auch nach Glucosebelastung im Normalbereich	WILLIAMS et al. (1942)
bis zu 365 Tg.	bei verschieden hohen Thiamindosen blieb die Pyruvatkonzentration im Blut in Ruhe und nach Arbeitsbelastung relativ konstant	FOLTZ et al. (1944)

Tab. 10: Untersuchungen an Thiamin-unterversorgten Personen
m i t Veränderungen von Pyruvat, Lactat und CMI
im Blut

Versuchstag, an dem die Veränderung eintrat	Ergebnis	Autor
4.	nach Arbeitsbelastung im Thiaminmangel leichte Erhöhung von Pyruvat und Lactat gegenüber den Kontrollen	KEYS et al. (1944)
18.	CMI blieb unter 10 bei allen Versuchspersonen, die Thiaminmangelgruppe lag jedoch unter der Kontrollgruppe	BRIN (1962 a)
21.	leichter Anstieg von Pyruvat und Lactat im Blut, signifikanter Anstieg nach Arbeits- und Glucosebelastung. Trotzdem relative Stabilität des Kohlenhydratstoffwechsels im Thiaminmangel	KEYS et al. (1945)
30.	Erhöhung von Pyruvat und Lactat nach Dextrosegabe	WILLIAMS et al. (1943 c)
70.-90.	mit 0,1 mg Thiamin-1000kal. Anstieg von Pyruvat und Lactat	WILLIAMS et al. (1943 b)
157.	mit 0,22 mg Thiamin-1000kal. Anstieg von Pyruvat und Lactat	WILLIAMS et al. (1943 b)
91.	Verschlechterung der Glucoseverwertung	WILLIAMS et al. (1939 a)
im 2. und 3. Jahr	Anstieg von Lactat, Pyruvat und Glucose im Blut nach Glucose- und Arbeitsbelastung. CMI unter 15 in den ersten 2 Jahren, dann zeitweise über und zeitweise unter 15.	HORWITT et al. (1948)

Weitere Richtlinien für die Beurteilung der Versorgungslage mit Hilfe des CMI, aber auch an Hand der Pyruvatmengen im Blut gibt die Tabelle 11.

Tab. 11:

Pyruvat im Blut	CMI	Autor
0,26-1,2 mg/100 ml gute Versorgung		GASSMANN (1964)
	unter 10 gute Versorgung	BRIN (1962 a)
	unter 15 gute Versorgung über 15 Mangel	HORWITT et al. (1948)
0,275 mg/100 ml gute Versorgung Zuschlag nach Glucosebelastung + 30 %		BUCKLE (1965)
0,74 mg/100 ml aus ca. 300 Nüchtern- Proben		SCHREIER (1956)
0,7-0,8 mg/100 ml		WILLIAMS et al. (1942)

Obwohl HORWITT et al. (1948) ihre CMI-Methode für zuverlässig und empfindlich genug halten, um damit einen Thiaminmangel im Frühstadium zu erkennen, muß aus einer Reihe von Arbeiten die mit diesem Problem befaßt waren, eher das Gegenteil geschlossen werden (WOHL und GOODHART (1964), PEARSON (1962 a und b), SAUBERLICH (1967), GASSMANN (1964), GLATZEL (1963), KLEIN und ELSOM (1944), WILLIAMS et al. (1943 c), WILLIAMS et al. (1942), GLATZEL (1967), SCHREIER (1956), LOWRY (1952), KRAUT et al. (1965), BRIN (1962 a)).

Der Pyruvatspiegel des Blutes ist nicht nur von der Thiaminzufuhr abhängig, sondern wie bereits DE JONG (1936) betonte, traten die polyneuritischen Attacken seiner Versuchstiere unabhängig von der Erhöhung der bisulfitbindenden Substanzen auf. SCHREIER (1956) beschreibt, daß Pyruvat im Blut je nach Zusammensetzung der Nahrung ansteigen oder fallen kann. Erhöht ist der Pyruvatspiegel bei Fieber (GLATZEL (1967), SCHREIER (1956)), bei Lebererkrankungen (GLATZEL (1963)), bei verschiedenen Krankheiten die thiaminunabhängig sind (LASCH (1953), DROESE (1949)), während der Entbindung (STARK und SCHLUND (1963)), bei Säuglingen in den ersten Lebenswochen und bei Frühgeburten (SCHREIER (1956), COLOMBO und CASTELLO (1962)), bei cardiovasculären Störungen (HORWITT et al. (1948)), bei Thyreotoxikose (HORWITT et al. (1948)), nach körperlicher Arbeit (SCHREIER (1956)), in großen Höhen (SCHREIER (1956), CASINELLI (1949)). Erniedrigte Werte sieht man bei unbehandeltem Diabetes (HORWITT et al. (1948)) und nach Insulingaben beim Gesunden (SCHREIER (1956)).

Das Ansteigen von Pyruvat und Lactat im Blut muß also nicht unbedingt ein Zeichen von Thiaminmangel sein, vielmehr ist es möglich, daß verschieden bedingte Umstellungen im Kohlenhydratstoffwechsel eine Reihe von Stoffen zum Ansteigen bringen (FERRARI und DE CARO (1958), COLAJACOMO et al. (1961), ENDITZ und SCHULER (1960), SCHAPIRA (1960), JONES und DE ANGELI (1960)). SCHREIER (1956) hält den Anstieg von Pyruvat für einen Seismographen, der Umstellungen im Körper andeutet, da Pyruvat im Blut praktisch bei allen sympathico-mimetischen Einflüssen ansteigt. GLATZEL (1963) spricht von einem Ausdrück vegetativer Umsteuerung und läßt die Frage offen, ob das ein "Weniger" oder ein "Anderes" bedeutet. BITTER et al. (1969) halten einmal eine Überaktivität des Hypophyseal-Adrenalin-Systems und zum anderen spezifische Störungen im Pyruvatstoffwechsel für auslösende Faktoren der Pyruvaterhöhung.

2.2.5. Ableitung des Bedarfs von tierischen Bedarfszahlen

COWGILL (1934) hat aufgrund seiner vergleichenden Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies den Bedarf des Menschen ermittelt.

Im COWGILL-Verfahren schlägt sich hauptsächlich der Tatbestand nieder, daß der Grundumsatz pro kg Körpergewicht umso kleiner ist, je größer der Körper des Individuums ist.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß zahlreiche Faktoren allein bei der Berücksichtigung des Grundumsatzes nicht zur Geltung kommen. Unterschiedliche Stoffwechselvorgänge bei Mensch und Tier, unterschiedliche Resorption und Synthese von Nährstoffen im Organismus (WILLIAMS et al. (1943 b)), unterschiedliche Konzentration von Thiamin in Organen von Mensch und Tier (PEARSON (1967)), verschiedene Enzymaktivitäten z.B. der Transketolaseaktivität, die nicht immer der Spezies-Größe proportional ist (BRUNS et al. (1958)) und die unvermeidlichen psychischen Einflüsse auf den Menschen (GLATZEL (1963)) lassen es problematisch erscheinen, ohne weiteres den menschlichen Bedarf aus dem tierischen abzuleiten. Erst der Versuch am Menschen selbst kann Aufschluß über seinen Bedarf geben.

2.2.5.1. Die COWGILL-Formel

COWGILL ermittelte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Taube, Schwein), das maximale, durchschnittliche Körpergewicht und berücksichtigte den Einfluß des Stoffwechsels pro Einheit Körpermasse. Die Grundumsatzrate und die Körperoberfläche errechnet er als Funktionen von $2/3$ des Körpergewichtes. Aus den gewonnenen Größen ermittelte er, bezogen auf das Individualgewicht, den täglichen Thiaminbedarf.

In der Formel, mit der COWGILL den Thiaminbedarf vorausbe-
rechnet, ist das individuelle Gewicht, die Spezieskonstante
und die Stoffwechselrate eingesetzt. Die Spezieskonstante
steht für das maximale, durchschnittliche Körpergewicht der
betreffenden Spezies und wurde aufgrund bereits vorhandener
Werte aufgestellt.

$$\frac{\text{Vit. - Bedarf}}{\text{Gewicht}} = \text{Spezieskonstante} \times \text{Stoffwechsel}$$

Da sich nach der Ansicht des Verfassers Stoffwechselerhöhungen
stets in der Aufnahme einer höheren Kalorienmenge ausdrücken,
wird die Formel auch abgewandelt geschrieben:

$$\frac{\text{Vit.}_i}{\text{Cal.}_i} = K_s \times W_i$$

Vit._i = individueller Vitaminbedarf
Cal._i = individueller Kalorienverbrauch
K_s = Spezieskonstante
W_i = individuelles Gewicht

Beim Menschen bereitet die exakte Feststellung des Normalge-
wichtes Schwierigkeiten, da es verschiedene, gültige Werte
geben kann. COWGILL nimmt für die Berechnung des menschlichen
Thiaminbedarfs ein maximales, durchschnittliches Körpergewicht
von 115 kg an, das er aus Tabellen von Lebensversicherungsge-
sellschaften entnimmt. Die Formel für den Menschen sieht so
aus:

$$\frac{\text{Vit.}_i}{\text{Cal.}_i} = \frac{3,27}{115,000} \times W_i$$

Die Spezieskonstante $\frac{3,27}{115,000}$ setzt sich aus 3,27, dem Aus-

druck für den Einfluß des Stoffwechsels als Funktion von der 2/3 Menge des Körpergewichtes und 115,000, dem Körpergewicht zusammen. Auch eine andere Schreibweise der Formel wird angegeben:

$$\frac{\text{Vit.}_i}{\text{Cal.}_i} = 0,0284 \times \text{Gewicht}_{\text{kg}}$$

Den mit Hilfe der Formel vorausberechneten Bedarf verglich COWGILL mit dem experimentell ermittelten Bedarf der betreffenden Spezies. Die experimentelle Bedarfsermittlung erfolgte bei den Tieren mit kurativen Gaben eines Vitaminkonzentrates. Beim Menschen wurde die Thiaminmenge in der Kost mit dem Auftreten oder der Abwesenheit von Beri-Beri verglichen. Es zeigte sich in allen Fällen eine gute Übereinstimmung des vorausberechneten Thiaminbedarfs mit dem experimentell ermittelten.

Durch Extrapolation der Formel auf den Menschen konnten Bedarfswerte errechnet werden, die ebenfalls erstaunlicherweise gut mit dem beobachteten Bedarf übereinstimmten. Bei einem Verhältnis Vitamin/Kalorien in der Kost von 2 - 3, das entspricht etwa 0,5 - 0,9 mg Thiamin/Tag, trat keine Beri-Beri-Erkrankung mehr auf. Diese Menge stellt, unseren heutigen Erkenntnissen zufolge, den Minimalbedarf dar. Es ist erstaunlich, daß die von COWGILL berechneten Werte nicht wesentlich von denen, die mit anderen Methoden ermittelt wurden, abweichen (WILLIAMS et al. (1939 a), WILLIAMS et al. (1940), WILLIAMS et al. (1943 b), FOLTZ et al. (1944), FRIEDEMAN et al. (1949)). Der mit Hilfe der COWGILL-Formel errechnete Bedarf stimmte in mehreren Untersuchungen überraschenderweise gut mit dem Versorgungsgrad von größeren Bevölkerungsgruppen an Thiamin einerseits und der Häufigkeit von Beri-Beri-Erkrankungen andererseits überein (COWGILL (1934)). Da Beri-

Beri-Erkrankungen einen schweren Thiaminmangel repräsentieren, fragt es sich, ob auch bereits weniger sichtbare Mangelzustände mit der Methode festzustellen sind. Dazu aber wurden keine Untersuchungen gefunden.

Die Schwierigkeiten der COWGILL-Methode liegen in der Festlegung des optimalen Körpergewichtes, aber es erscheint auch problematisch, alle Einflüsse auf den Stoffwechsel nur auf die Kalorienmenge zu überwälzen. Schließlich ist nicht der Kalorienverzehr allein, sondern die aufgenommene Kohlenhydratmenge für den Thiaminbedarf wesentlich (ARNOLD und ELVEHJEM (1940)). Für Untersuchungen größerer Bevölkerungsgruppen scheint die Berechnung mit Hilfe der COWGILL-Formel besser geeignet zu sein, als für individuelle Fälle.

COWGILL entwickelte für den praktischen Gebrauch eine Karte mit deren Hilfe der Wert Thiamin/Kalorien entsprechend dem Körpergewicht abgelesen werden kann. Die Werte des Körpergewichtes werden als Logarithmus $5/3$ des Körpergewichtes gegen den Logarithmus des Vitaminbedarfs aufgetragen. Auf der entstandenen Kurve sind die Werte ablesbar.

Beim Vergleich der Neigungen der Kurven verschiedener Spezies fällt auf, daß alle einen gemeinsamen Punkt, der bei 2,75 fixiert ist, entsprungen zu sein scheinen (s. Abb. 3).

Unterhalb und oberhalb der Kurve für den Menschen sind 2 weitere Linien angegeben, innerhalb deren Bereich die Versorgung in einem Grenzbereich liegt.

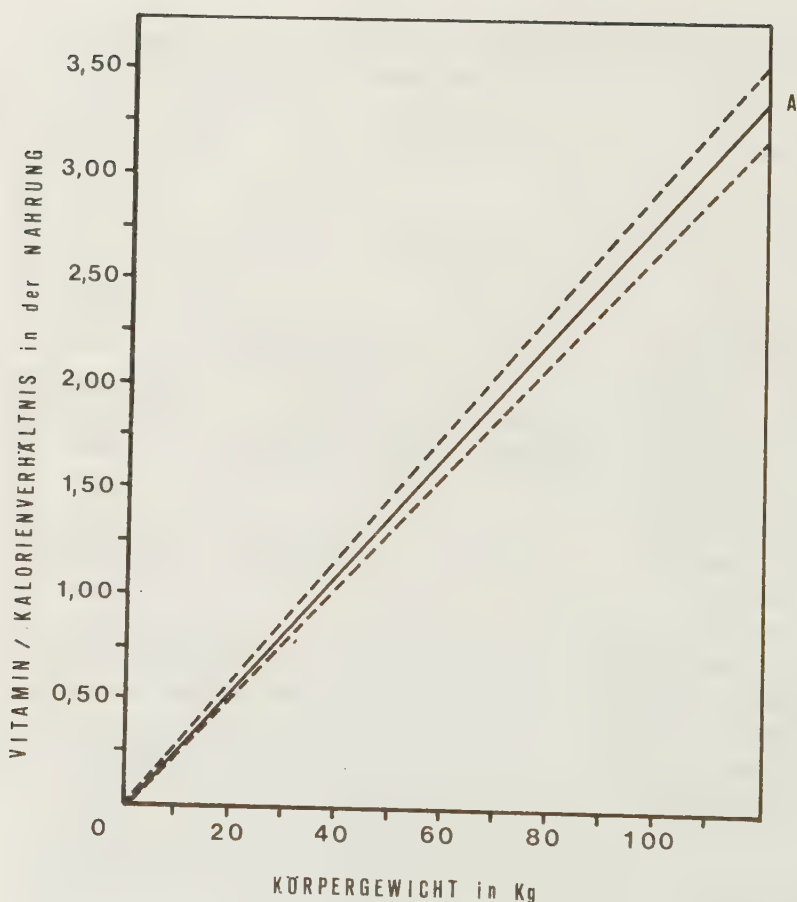


Abb. 3: Thiamin/Kalorienverhältnis in der Nahrung bei verschiedenem Körpergewicht des Menschen.

Auf der Linie OA kann der mit dem Körpergewicht korrespondierende Minimalbedarf an dem Vitamin abgelesen werden. Liegt der Vitamin/Kalorienwert deutlich über der Linie OA, ist der Bedarf gedeckt, liegt der Wert unter der Linie OA ist der Bedarf nicht gedeckt.

Nach COWGILL, G.R. (1934)

2.2.6. Ableitung des Bedarfs von dem Verzehrsmuster und dem Gesundheitszustand großer Bevölkerungsgruppen

Die Ergebnisse von zahlreichen Untersuchungen über die Verzehrsmuster verschieden großer Bevölkerungsgruppen in Beziehung zu ihrem Gesundheitszustand wurden häufig als Grundlage für die Bedarfsfestlegung genutzt (WILLIAMS und SPIES (1939 b), BAKER et al. (1937), YOUNG (1945), Report of Nutrition Committee of National Health and Medical Research Council upon Status of Australian Population with Respect to Vitamin B₁ (1941), MEYERS (1941), VAN VEEN (1935), GASSMANN (1964), BICKNELL und PRESCOTT (1948)). Bei den Untersuchungen wird im allgemeinen der Thiamingehalt der Kost von mangelhaft und gut versorgten Gruppen ermittelt, das Nahrungsthiamin zum festgestellten Gesundheitszustand in Beziehung gesetzt und so auf den Minimalbedarf geschlossen. Beträgt der Thiamingehalt in der Kost weniger als 0,4 mg/1000 Kal. treten Mangelercheinungen auf (ICNND (1956-1964)).

2.2.6.1. Ermittlung des Thiaminverzehrs aus dem Nahrungsverbrauch

Um den Thiamingehalt der Kost feststellen zu können, müssen zunächst Zahlen über den Nahrungsverbrauch gewonnen werden. Dabei bedient man sich verschiedener Methoden.

2.2.6.1.1. Direkte Verbrauchsermittlung

Die Verbrauchsmengen werden direkt beim Verbraucher festgestellt. Ein mögliches, jedoch aufwendiges Verfahren ist die *I n v e n t u r m e t h o d e*, bei der zu Beginn und Ende

einer meist 7-tägigen Erhebungszeit alle im Haushalt befindlichen Ernährungsgüter erfaßt werden (FAO Nr. 4 (1949), ICNND (1957), Contributions to Dietary Methodology, Massachusetts (1952)). Innerhalb der Inventuraufnahmen werden auch Studien über die Höhe der Abfälle und Verluste bei der Verarbeitung und Zubereitung angestellt (ICNND (1957)).

Mit weniger Aufwand können R e z e p t s t u d i e n oder Familien-V e r b r a u c h s p r o t o k o l l e (ICNND (1957)), mit Hilfe von Erhebungsbögen (WIRTHS (1962 a) durchgeführt werden. Die Protokolle erfassen kürzere oder längere Zeiträume. BURKE (1947) entwickelt einen 24-Stunden-Ernährungsbericht und andere Autoren benutzen erweiterte, verkürzte oder abgewandelte Formen der Protokolle (LEWIS (1956), MOOSE (1955), BOEK (1956), YOUNG et al. (1952 a, 1952 b, 1953), KELSAY (1969)).

In einigen Ländern werden p e r i o d i s c h wiederkehrende E r h e b u n g e n durchgeführt, die ebenfalls Aufschluß über die Thiaminversorgung geben können (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, London (1967), United States Dep. of Agriculture (1956), DGE (1969)).

Aufgrund von genauen Verbrauchsaufzeichnungen in H a u s - h a l t s b ü c h e r n kann Aufschluß über die Versorgung einzelner Gruppen gewonnen werden (Stat. Bundesamt (1954 , 1955), WIRTHS (1962 a)).

Alle Formen der direkten Ermittlung sind mit einer Vielzahl von Fehlern behaftet. Angefangen von der Auswahl der Befragungsobjekte bis hin zur Formulierung der Fragen und Auswertung der Ergebnisse sind subjektive Faktoren nicht zu vermeiden (KELSAY (1969)). Trotz großen Aufwandes kann immer nur ein Durchschnittswert gefunden werden und nicht die Versorgungslage einzelner Individuen oder Gruppen.

2.2.6.1.2. Indirekte Verbrauchsermittlung

Die verbrauchte Nahrungsmenge kann auch aus Erzeugung plus Import minus Export errechnet werden. Für Schwund, Verderb, Futtermittel, Saatgut, Verarbeitungsverluste werden bestimmte Mengen in Abzug gebracht. Der nach Abzug aller Verluste verbliebene Nettoverbrauch wird durch die Bevölkerungszahl dividiert (WIRTHS (1962 a)).

Bei der indirekten Verbrauchsermittlung ist man zum überwiegenden Teil auf Schätzungen angewiesen. Geschätzt werden u.a. die Ernteflächen, die Hektarerträge, Schwund, Verderb und Bearbeitungsverluste (v.d.DECKEN und LORENZL (1967)).

2.2.6.2. Ermittlung der Thiaminaufnahme pro Kopf und Tag

Aus dem direkt oder indirekt ermittelten Pro-Kopf-Verbrauch erfolgt die Errechnung des Thiaminanteils, meistens anhand von Tabellen (GASSMANN (1964), BAKER und WRIGHT (1936)). Wenn es die Umstände erlauben, werden Stichproben der Nahrung analysiert (LANE et al. (1942)). Die errechnete Thiaminmenge wird zumeist auf den Kalorienverbrauch bezogen (GASSMANN (1964)).

2.2.6.3. Feststellung des Gesundheitszustandes

Um den Gesundheitszustand größerer Bevölkerungsgruppen feststellen zu können, kommen mehrere Untersuchungsmethoden infrage, die den gegebenen Verhältnissen angepaßt werden müssen.

Sehr häufig werden Thiaminbestimmungen im Harn und Blut vorgenommen (ICNND (1956-1964)), daneben spielt die Bestimmung von Größe und Gewicht (SHIMAZONO und KATSURA (1965)) eine Rolle, ebenso finden sich einfache Untersuchungen allgemein klinischer und neurologischer Art (ICNND (1957), SHIMAZONO und KATSURA (1965)). In älteren Untersuchungen wurde die Häufigkeit der Beri-Beri-Erkrankungen als wichtigstes Kriterium einer Thiaminunterversorgung angesehen (WILLIAMS und SPIES (1939 b), COWGILL (1934)). In speziellen Untersuchungen wurden arbeitsphysiologische Tests durchgeführt. Da wo sich keine andere Möglichkeit findet, den Gesundheitszustand experimentell zu ermitteln, sind auch Gesundheitsstatistiken herangezogen oder Befragungen der Bevölkerung über den Gesundheitszustand angestellt worden (WIRTHS (1962 a)). In neuerer Zeit wird die Messung der Transketolaseaktivität herangezogen (RITZEL (1968), SAUBERLICH und BUNCE (1963), VAN REEN et al. (1963), MORSE et al. (1965), LEEVY et al. (1965), THANANGKUL und WHITAKER (1966), BRIN et al. (1965)). Die Feststellung des Gesundheitszustandes kann unter Survey-Bedingungen genauso wenig umfassend und exakt sein, wie die Erfassung der aufgenommenen Nährstoffe, obwohl die neueren Methoden Verbesserungen gebracht haben. Der Bezug des gefundenen Gesundheitszustandes zur verzehrten Thiaminmenge ist im Großversuch weniger eng, dafür aber bringt die Erfassung großer Bevölkerungsgruppen andere, wertvolle Erkenntnisse, die im kontrollierten Kleinversuch weniger zu erzielen sind. Zu den Vorzügen gehören, daß von einer großen Testgruppe leichter und sicherer auf die allgemeinen Verhältnisse der ganzen Gruppe geschlossen werden kann, daß der Nahrungsverzehr völlig frei und ungezwungen erfolgt, und daß typische Gesundheitsschäden einer Gruppe viel deutlicher hervorstechen. Der größte Nachteil liegt in der allgemeinen Ungenauigkeit des Verfahrens. Die wirklichen Thiaminaufnahmen durch die Kost können nicht erfaßt werden, ebenso nicht der Einfluß der

Nahrung selbst, der Resorption, Ausnutzung und die individuellen Dispositionen.

3. DIE FESTLEGUNG DES BEDARFS

Abgesehen von dem rein wissenschaftlich-theoretischen Bedürfnis, die Höhe des Bedarfs an den einzelnen Nährstoffen genau zu kennen, entsteht der Wunsch, Angaben über die Höhe des Bedarfs an Nährstoffen zu haben, auch aus praktischen Erwägungen heraus. Unter Ernährungspraxis ist nicht nur im engeren Sinne die Nahrungszubereitung in der Familie, die Großverpflegung, die Nahrungserzeugung und Nahrungsverarbeitung, sondern auch im weiteren Sinne die öffentliche Gesundheitspflege, die Gesundheits- und Agrarpolitik zu verstehen.

Die Ernährungspraxis sorgt dafür, daß Nahrung zur Verfügung gestellt wird, die alle lebensnotwendigen Nährstoffe in ausreichender Menge und in ausgewogenem Verhältnis zueinander, enthält. Um Rechenschaft über diese Aufgabe geben zu können, muß eine richtungsweisende Bedarfszahl vorliegen. Die Bedarfszahl muß, wenn sie die wichtigste Bezugsgröße für die Ernährungspraxis sein soll, so festgelegt sein, daß sie für den größten Teil der betroffenen Bevölkerungsgruppe Gesundheit und Leistungsfähigkeit garantiert (FAO/WHO (1967)). Andere Zielsetzungen der Ernährungspraxis, die wirtschaftlicher, erzeugungstechnischer oder absatztechnischer Art sein können, müßten dem gesundheitlichen Aspekt untergeordnet oder wenigstens mit ihm koordiniert werden.

Die ersten Bedarfsempfehlungen der USA aus dem Jahre 1943 wurden hauptsächlich deshalb erarbeitet, um Richtlinien für die optimale Versorgung der Streitkräfte zu liefern (ROBERTS (1958)). Heute dienen Bedarfszahlen der Planung der Erzeugung, bzw. Bereitstellung der Nahrung auf nationaler und internationaler Ebene (ICNND (1956-1964), FAO Nr. 5 (1950), FAO Nr. 15 (1957), PASSMORE (1964), FAO Nr. 16 (1957), FAO/WHO Nr. 37/

Nr. 301 (1965), FAO/WHO Nr. 30/Nr. 230 (1962), FAO/WHO Nr. 41/Nr. 362 (1967), DGE, Ernährungsbericht (1969), Ministry of Agriculture Fisheries and Food-Household Food Consumption and Expenditure (1967)). Damit das Verhalten der Verbraucher gegenüber den Nahrungsgütern nicht nur von geschmacklichen und wirtschaftlichen Gesichtspunkten oder von Prestige-Denken geleitet wird, dienen Bedarfsszahlen auch als Inhalt und Ziel von öffentlichen und privaten Ernährungserziehungsprogrammen. Den ersten "Recommended Dietary Allowances" der USA (NRC, No. 122 (1943)) folgten weitere (NRC, No. 122 (1945), NRC, No. 129 (1948), NRC, No. 302 (1953), NRC, No. 589 (1958), NRC, No. 1146 (1964), NRC, No. 1694 (1968)). Auch andere Länder haben Bedarfsempfehlungen herausgegeben (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, London (1961), Statens Institut för Folkhälsan, Stockholm (1966), Landsforeningen for Kosthold Og Helse, Oslo (1958), Voorlichtingsbureau Voor De Voeding, Den Haag (1965), DGE (1955/56, 1962, 1966), Daily Allowances of Nutrients for Indians, Madras (1969), Ministry of Health and Welfare Tokyo (1965), The Importance of Nutrition, Western Australia (1961)).

Ernährungsphysiologische Bedarfsempfehlungen werden umsomehr an Bedeutung gewinnen, je mehr innerhalb des Nahrungssektors verantwortliches Handeln anstelle von unreflektiertem zunimmt. Leider wird häufig, gerade von Seiten der Ernährungspraxis den Bedarfsempfehlungen ein ungehörlich hoher, absoluter Wert zugesprochen. Die Bedarfsempfehlungen werden kritiklos angenommen, als hätten sie von jeher in der vorliegenden Form unverändert bestanden. Dabei wird übersehen, wie schwierig es ist, genaue Bedarfswerte zu ermitteln und festzulegen. Die Kenntnisse über das Schicksal der Nahrung im Organismus sind noch lückenhaft, methodische Mängel können ungenaue Ergebnisse verursachen. Die Bedarfswerte, die heute gültig sind, haben verschiedentlich Änderungen erfahren. Das

war nötig, weil ständig neue und aussagekräftigere Kriterien der Versorgungslage gefunden werden konnten. Veränderte Bedarfsempfehlungen können sich auch aus Veränderungen in der Bevölkerungsstruktur ergeben.

ROBERTS (1958) berichtet aus der Anfangsgeschichte der Bedarfsfestlegung über den Versuch, Bedarfsempfehlungen durch drei Experten innerhalb eines Abends zusammenstellen zu lassen, um das Ergebnis am nächsten Tag vorzulegen. Der Versuch mißlang. Erst ein erweitertes Expertengremium konnte in über einjähriger, intensiver Arbeit Ergebnisse erbringen. Seit der Zeit arbeitet dieses Gremium kontinuierlich weiter, um die Bedarfswerte ständig den neuesten Erkenntnissen entsprechend zu ergänzen.

In dem folgenden Abschnitt werden die Entwicklung verschiedener Methoden zur Ermittlung der Thiaminversorgungslage kurz zusammengefaßt, die optimale Erfassung der Mangelzustände mit diesen Methoden sowie der Einfluß von bedarfsverändernden Umweltverhältnissen auf die Bevölkerung dargelegt. Außerdem werden Bedarfsempfehlungen verschiedener Länder näher beleuchtet.

3.1. Die Bedeutung verschiedener Untersuchungsmethoden bei der Ermittlung des Bedarfs

Die Auswahl einzelner Methoden und Kriterien zur Ermittlung der Versorgungslage und damit des Bedarfs, waren zunächst historisch begründet. Die ersten Grundlagen für die Ermittlung des Thiaminbedarfs waren innerhalb weniger Jahre kurz nach der Aufklärung der Strukturformel und der Synthese von Thiamin

gelegt. Zu Beginn der Bedarfsforschung konnten nur die Methoden und Kriterien herangezogen werden, die weniger scharf die Versorgungslage widerspiegeln. Die wichtigsten Ergebnisse aus der ersten Zeit der Bedarfsforschung sind in der Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tab. 12: Ergebnisse aus der ersten Zeit der Bedarfsforschung

Kriterien der Versorgungslage	Mengen, bei denen Mangelsymptome auftraten mg/1000 cal.	Mengen, die den Bedarf gerade deckten mg/1000 cal.	Autor
5 ♂ Versuchs- personen 243 Tage Harnthiamin nach Testdosis (Thiochrom) Blutpyruvat nach Testdosis		0,45 + Sicherheits- zuschlag von 0,15	WILLIAMS et al. (1943 b)
11 ♀ Versuchs- personen 132-196 Tage Harnthiamin (Thiochrom) Allg.klin., psych.,neurolog. Symptome Gewicht Grundumsatz	0,4 - 0,45	0,5 - 1,0	WILLIAMS u. MASON (1941)
6 ♀ Versuchs- personen 88 Tage Harnthiamin (Thiochrom) Allg.klin., psych.,neurolog. Symptome	0,15		WILLIAMS et al. (1940)
9 ♀ Versuchs- personen Harnthiamin (Thiochrom)		0,35	ELSOM et al. (1942)

Fortsetzung Tab. 12

Kriterien der Versorgungslage	Mengen, bei denen Mangelsymptome auftraten mg/1000 cal.	Mengen, die den Bedarf gerade deckten mg/1000 cal.	Autor
4 ♂ Versuchs- personen 9-12 Monate Harnthiamin (Thiochrom) Blutthiamin (Thiochrom) Blutpyruvat Allg.klin., psych.,neurol. Symptome Arbeitstest	0,2	0,33 - 0,45	FOLTZ et al. (1944)
2 Versuchs- personen 120 Tage Harnthiamin nach Testdosis (Thiochrom) Pyruvat und Lactat nach Testdosis Allg.klin., psych.,neurol. Symptome Gewicht	0,1		WILLIAMS et al. (1943 c)
4 ♀ Versuchs- personen 21 Wochen Harnthiamin (Thiochrom) Kh-Toleranz Allg.klin. psych.,neurol. Symptome Gewicht	0,05		WILLIAMS et al. (1939 a)

Fortsetzung Tab. 12

Kriterien der Versorgungslage	Mengen, bei denen Mangelsymptome auftraten mg/1000 cal.	Mengen, die den Bedarf gerade deckten mg/1000 cal.	Autor
11 ♀ Versuchs- personen Harnthiamin (Thiochrom) Pyruvat Allg.klin. psych.,neurolog. Symptome Gewicht	0,22	über 0,22 - 0,5 optimal über 0,5 - 1,0	WILLIAMS et al. (1942)
4 ♂ Versuchs- personen 10-12 Wochen Harnthiamin nach Testdosis (Thiochrom) Lactat und Pyruvat Allg.klin. psych.,neurolog. Symptome		0,23	KEYS et al. (1943) KEYS und HENSCHEL (1942) KEYS et al. (1944)

Schrittweise wurden bessere Methoden und Kriterien entwickelt. Mit jedem neu hinzugekommenen Untersuchungsverfahren konnte ein anderer Aspekt des Thiaminmangels erfaßt werden. Die Bedarfsangaben zeigen parallel zur Entwicklung neuer Methoden und Kriterien eine steigende Tendenz auf, das geht auch aus der Tabelle 13 hervor. Heute ist es möglich, die Verfahren der Fragestellung entsprechend einzusetzen. Auch die Brauchbarkeit der Bestimmungsmethoden und Kriterien der Versorgungslage werden von der Fragestellung her bestimmt.

PEARSON (1962 b) beschreibt eine Reihenfolge der Ereignisse, die im Thiaminmangel festzustellen sind. Danach wird durch ungenügende Thiaminzufuhr mit der Nahrung, zunächst eine Erschöpfung der Gewebsvorräte verursacht, bei weiter andauerndem Mangel ergeben sich biochemische Läsionen, die schließlich zu Veränderungen physiologischer Größen und zur Minderung des Leistungs- und Gesundheitszustandes führen. Die Bedeutung der verschiedenen Untersuchungsverfahren für die Bedarfsermittlung soll auf dem Hintergrund der genannten Ereigniskette im Thiaminmangel erörtert werden.

Ungenügende Thiaminzufuhr durch die Nahrung ist das erste Ereignis in der Kette. Hierbei muß unterschieden werden, ob es sich um ein primäres Fehlen des Vitamins in der Nahrung handelt oder um einen sekundären Mangel, der durch falsche Nahrungswahl oder durch physiologisch oder pathologisch bedingte Abweichungen innerhalb des Individuums hervorgerufen wurde. In dem hier interessierenden Zusammenhang soll nur auf den primären Mangel in der Nahrung eingegangen werden. Ob zu wenig Thiamin aufgenommen wird, kann zunächst durch analytische Untersuchung der Nahrung selbst ermittelt werden. Neben der analytischen Untersuchung bietet sich die direkte oder indirekte Verbrauchsermittlung an. Die Menge des pro Tag oder pro 1000 Kalorien zugeführten Thiamins läßt sich durch Berechnung aus dem Verzehr ermitteln. Auch Be-

Tab. 13: Entwicklung der Bedarfsangaben parallel zur Verbesserung der Methoden und Kriterien zur Ermittlung der Thiaminversorgungslage

Bedarf in mg	Methode und Kriterien	Autor
0,24-0,44/ 1000 K.cal	biologische Methode physiologische und klinische Kriterien	VAN VEEN (1940)
0,23-1,0 / 1000 K.cal	Thiochrommethode Harnausscheidung Blutthiamin Kohlenhydratmetaboliten physiologische Größen Leistungs- und Gesund- heitszustand	WILLIAMS et al. (1943 b), WILLIAMS u. MASON (1941, 1942), ELSOM et al. (1942), FOLTZ et al. (1944), KEYS et al. (1943, 1942, 1944)
0,54-0,66/ 1000 K.cal	mikrobielle Methoden Thiaminmetaboliten im Harn	ZIPORIN et al. (1965 a u. b)
0,6 -0,8 / 1000 K.cal	Transketolaseaktivität	KRAUT et al. (1965)

fragungen und Beobachtungen zur Ernährungssituation gehören dazu.

Die Ungenauigkeiten, die die Methode einschließt, wurden bereits erwähnt (s. auch Abschnitt 2.2.6.). Bei der Interpretation von Verzehrserhebungen muß einerseits beachtet werden, daß diese meist nur über kurze Zeiträume durchgeführt werden und deshalb nicht repräsentativ für das ganze Jahr sind, und andererseits die gewonnenen Zahlen nur Durchschnittswerte sind, die wenig über die wirkliche Versorgung besonders gefährdeter Gruppen aussagen. Neben den Fehlerquellen, die durch die Berechnung des Thiamingehaltes in der Kost gegeben sind, kommt bei der indirekten Verzehrsermittlung noch erschwerend hinzu, daß diese zum großen Teil auf Schätzungen beruht.

Durch die Verbrauchsermittlung können grobe Anhaltspunkte über die Versorgungslage gewonnen werden, jedoch keine genauen Daten. Der größte Wert des Untersuchungsverfahrens liegt in der Erfassung breiter Bevölkerungsschichten und in der Gewinnung von ersten Vororientierungen. Eine brauchbare Ergänzung zur Verbrauchsermittlung ist die Bestimmung des Harnthiamins pro g Kreatinin, besonders wenn große Bevölkerungsgruppen untersucht werden sollen, weil dadurch zusätzliche Information über die mit der Nahrung aufgenommene Thiaminmenge gegeben wird. Um die Untersuchungen unter Feldverhältnissen jedoch durchführen zu können, müssen geeignete Laboratoriumseinrichtungen dafür vorhanden sein. Für die Bestimmung des Harnthiamins sowie für die Bestimmung von Thiamin in Nahrungsmittelproben wird die Thiochrommethode für geeignet erachtet (HARRIS u. WANG (1941), KEYS et al. (1943)). Wichtig für die Beurteilung der Ergebnisse ist zu wissen, ob während des gesamten Untersuchungsganges ein und dieselbe Bestimmungsmethode für alle Teiluntersuchungen angewendet wurde, da z.B. chemische und mikrobiologische Methoden verschiedene Werte erbringen. Die mikrobiell ermittelten Werte liegen im allgemeinen höher als die chemisch ermittelten (BOUMAN (1951), BENSON et al. (1941), MARKKANEN (1960 a), BERNDT u. HILLER (1963)).

Einer Unterversorgung mit Thiamin durch die Nahrung folgt sehr bald die Abnahme der Gewebsvorräte. In diesem Stadium werden noch keine eigentlichen Mangelsymptome beobachtet. Trotzdem wurde versucht, die Entleerung der Gewebe zur Frühdiagnose des Thiaminmangels heranzuziehen. Kriterien der Gewebesättigung mit Thiamin sind die Thiaminausscheidung im Harn nach Testdosis, die Ausscheidung von Thiaminmetaboliten in konstanter Menge und die Abnahme des Blutthiaminspiegels. Die Ausscheidung von Thiamin im Harn nach oraler oder parenteraler Testdosis wird von einigen Autoren als Index für die Versorgung der Gewebe im Thiamin angesehen (WILLIAMS et al. (1939 a), HILLS (1939), MELNICK et al. (1939 b),

LOSSY et al. (1951)) und auch die Tatsache, daß bis zu dem Zeitpunkt, da nach der Wiederauffüllung mit Thiamin, dieses wieder im Harn erscheint, ein "Zeitlag" auftritt (ZIPORIN et al. (1965 a)) scheint dafür zu sprechen. Ob aber tatsächlich die Gewebsvorräte an Thiamin erfaßt werden können, ist fraglich (MARKKANEN (1960 a), BENSON et al. (1941), GLATZEL (1963), ELSOM et al. (1942), BERNDT (1965)). Nur phosphoryliertes Thiamin ist stoffwechselaktiv (PEZOLD und DITTMAR (1940)). Die Leber als wichtigstes Phosphorylierungsorgan kann plötzliche, hohe Dosen an Thiamin nicht restlos phosphorylieren (KATSURA et al. (1964)). Dazu kommt die sehr niedrige Nierenschwelle (FRIEDEMANN et al. (1948)), wodurch plötzliche, hohe Thiamindosen leicht "überlaufen" können. Die Annahme liegt daher nahe, daß auch bei mangelhaft gefüllten Gewebsspeichern die verabreichte Testdosis überlaufen kann.

Da eine Thiaminbilanz aus bereits dargelegten Gründen (s. dazu 2.2.3.3.2.) bis heute noch nicht vollständig gelungen ist, ist die Bestimmung der Thiaminmetaboliten im Harn als Kriterium der Gewebesättigung allein nicht ausreichend.

Die Höhe des Blutthiaminspiegels ist ebenso wie die Thiaminmenge im Harn von der Nahrung, aber auch von individuellen Faktoren abhängig (HAUGEN (1961 a), NAJJAR und HOLT (1940), RINDI et al. (1968), WOHL und GOODHART (1964)). Unterschiedliche Bestimmungsmethoden verursachen große Schwankungen der Ergebnisse (s. dazu Tab. 7). Eine Widerspiegelung der Gewebsvorräte dürfte durch die Bestimmung des Blutthiamins allein nicht gegeben sein (GASSMANN (1964), KRAUT et al. (1965)). Die vorwiegend im Tierversuch mögliche Widerspiegelung der Thiaminversorgung durch Ermittlung des Blutthiaminspiegels hat sich beim Menschen nicht bewährt (MENDEN (1961)).

Mit Hilfe der heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden kann die Bestimmung der Gewebsvorräte nur lückenhaft

zur Frühdiagnose des Thiaminmangels beitragen. Trotzdem sind Bestimmungen von Thiamin und Thiaminmetaboliten im Harn, sowie die Bestimmung des Blutthiamins im Rahmen von Versuchen mit ganz bestimmter Fragestellung, wichtige Teiluntersuchungen.

Das nächste Glied in der Ereigniskette des Thiaminmangels sind biochemische Läsionen verschiedener Art, die sehr bald nach dem die Gewebsvorräte abgenommen haben, auftreten. An dieser Stelle setzen einige Untersuchungen zur Versorgungslage an, denen zweifellos große Bedeutung zukommt. Die Anhäufung von Metaboliten aus dem Kohlenhydratstoffwechsel und die Abschwächung von Enzymaktivitäten sind Defekte, die ihre Ursache im Thiaminmangel haben und gut meßbar sind.

Der Wert der Bestimmung von Pyruvat und Lactat erfährt allerdings eine starke Einschränkung dadurch, daß zu viele Faktoren, die nicht vom Thiaminmangel beeinflusst sind, zu Veränderungen der Konzentrationen von beiden Metaboliten führen (s. dazu 2.2.4.3.). Auch die relative Stabilität des Pyruvatstoffwechsels (KEYS et al. (1945), WILKINS et al. (1939), KALAJA u. NORWÄNEN (1938), BUEDING u. GOLDFARB (1943), BUEDING et al. (1942), CACIOPPO et al. (1959), VARGA u. LISSAK (1944)) und der späte Anstieg der Metaboliten, durchschnittlich erst ab 25. Tag im Mangel, begrenzen den Wert der Methode, bezüglich einer sicheren Frühdiagnose.

Enzymaktivitäten reagieren sehr früh auf Vitaminmangel. Für die Ermittlung des Thiaminmangels hat die Messung der Transketolase-Aktivität die größte praktische Bedeutung gewonnen (s. dazu auch 2.2.4.2.). Die Methode ist spezifisch, empfindlich und zeigt den Mangel beim Menschen bereits am 10. - 15. Tag des Mangels an, sie ist auch gut durchführbar, weil die Zugänglichkeit zu den Proben relativ einfach ist. Fehler, die durch Verluste des Thiamins bei der Nahrungszubereitung oder durch schlechte Ausnutzung im Organismus bei der Feststellung des Thiaminstatus entstehen können, können

bei der Transketolaseaktivitätsbestimmung leichter vermieden werden. Der Thiaminbedarf liegt, wenn die TKA-Messung angewendet wird, höher als bei den übrigen Methoden (s. dazu Tab. 13).

Die biochemischen Läsionen verursachen nach einiger Zeit klinisch, manifeste Symptome. Das Auftreten und Verschwinden von klinischen Symptomen, die Prüfung des Leistungszustandes, sowie die Wachstumsförderung waren lange Zeit die einzigen Kriterien des Thiaminmangels und werden auch heute immer noch herangezogen. Obwohl es problematisch ist, allgemein klinische, psychische und neurologische Symptome allein zur Beurteilung eines Thiaminmangels heranzuziehen, weil die Symptome zu spät auftreten (DAVISON und STONE (1937), CALDWELL (1946), EVERET (1944), MEIKLEJOHN (1940), RINEHART et al. (1949), SCHREIER (1956), WINTROBE et al. (1944), KALM et al. (1952), WALSHE (1945), LUCKNER und MAGUN (1952), McCANDLESS et al. (1968)), oder auch auf andere Ursachen zurückgeführt werden können (DROESE (1948), WANG und YUDKIN (1940), SCHRETZENMAYER (1937), O'SHEA und ELSOM (1942), SCHOTTSTAEDT et al. (1958), ROMINGER (1953), MARKWELL (1947), SUMMERFELDT (1932), URBACH et al. (1948), MORGAN und BARRY (1930), ROSENBERG (1931), REYHER (1924), JEANS et al. (1952), SILOV und JAKOVLEV (1960), BABADZANJAN et al. (1960), WILSON et al. (1949), JACOVLEV (1958), PROKOP (1961)) (s. dazu auch 2.2.2.), so ist es doch notwendig, diese Symptome auch heute noch zur Überprüfung des Gesundheitszustandes im Mangel heranzuziehen. Die Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit ist beim Menschen schwer zu ziehen, da physische und psychische Komponenten stark ineinandergreifen und Abweichungen nach oben oder unten durchaus noch im Normalbereich liegen können, oder aber subjektiv verschieden empfunden werden. Hierin scheint auch die Schwierigkeit begründet zu liegen, den Zustand des Mangels eindeutig zu definieren.

Keines der beschriebenen Kriterien zur Ermittlung der Thiaminversorgungslage kann für sich allein die tatsächliche Thiaminversorgungslage widerspiegeln. Nach dem heutigen Stand des Wissens und von der praktischen Anwendbarkeit her ist die Ermittlung der TKA gut geeignet, den Mangel früh aufzudecken und ist dabei völlig frei von subjektiven Einflüssen. Es bleibt aber die Frage offen, ob ein objektiv ermittelter Mangel beim einzelnen Menschen selbst als Unbehagen, Mangel oder Krankheit empfunden wird und somit tatsächlich ein Mangelzustand ist. In der Praxis werden immer mehrere Untersuchungsverfahren nebeneinander angewendet (KELSAY (1969), KEYS et al. (1943), WILLIAMS et al. (1943 b), WILLIAMS et al. (1942)) werden müssen. Auf diese Weise können alle Aspekte des Thiaminmangels besser aufgedeckt werden.

Die in Tabelle 14 dargestellte Übersicht gibt eine Zusammenfassung der Stationen des Thiaminmangels, der Kriterien zur Feststellung des Mangels und deren kurze Beurteilung.

Tab. 14: Zusammenfassung der Kriterien zur Feststellung
des Thiaminmangels und deren kurze Beurteilung

Ereignisse im Thiaminmangel	Kriterien zur Ermittlung des Mangels	Beurteilung
1a) Fehlen von Thiamin in der Nahrung	Studien der Verzehrsmuster, Befragung, Berechnung, Nahrungsbi- lanz	Vorteile: Erfassung großer Kollektive, Ermittlung von Durchschnittswerten. Nachteile: Unge- nauigkeit durch Schätzungen, Inter- views und Rechen- prozesse
b) Falsches Verhalten bei der Nahrungs- wahl, pa- thologische Verhältnisse bei Aus- nutzung u. Verwertung i. Organismus		
2. Unzureichende Thiaminzufuhr	Bestimmung der Thiamin- ausscheidung im Harn, Blutthiaminspiegel	Widerspiegelung des Nahrungsthia- mins, sehr früher Rückgang der Thia- minausscheidung im Harn und des Blut- thiaminspiegels
3. Verringerte Gewebevor- räte	a) Thiaminausscheidung im Harn nach Testdosis b) Ausscheidung von Thia- minmetaboliten im Harn c) Blutthiaminspiegel	keine Widerspiegelung der Gewebevorräte a.u.c. = frühe Wider- spiegelung eines ver- mutlichen Mangels in der Nahrung
4. Biochemische Läsionen	a) Bestimmung von Meta- boliten des Kohlen- hydratstoffwechsels b) Messung von Enzym- aktivitäten	zu a) Unspezifisch, Auftreten erst nach längerer Mangel- periode zu b) Spezifisch und empfindlich, relativ frühes Zeichen des Mangels

Fortsetzung Tab. 14

Ereignisse im Thiaminmangel	Kriterien zur Ermittlung des Mangels	Beurteilung
5. Veränderung von physio- logischen Größen, Minderung des Leistungs- und Gesund- heitszustan- des	Wiegen, Messen, klinische Beobachtungen	bedingt spezifisch bis unspezifisch späte Zeichen des Mangels

3.2. Faktoren, die die Bedarfshöhe beeinflussen

Die Lebensbedingungen, denen einzelne Personen oder ganze Bevölkerungsgruppen ausgesetzt sind, bestimmen letzten Endes auch deren Lebensfunktionen mit. Der Bedarf kann daher in verschiedenen Regionen unterschiedlich festgelegt sein, je nachdem, welche Umwelteinflüsse vorherrschen.

3.2.1. Nahrungszusammensetzung

Die Ernährung selbst spielt als Umweltfaktor eine bedeutende Rolle. Zwar wird auch behauptet die Nahrungszusammensetzung habe keinen Einfluß auf den Thiaminbedarf (GERSHOFF u. HEGSTED (1954)), bzw. ein thiaminsparender Effekt von Nährstoffen sei nicht zu beobachten (CAHILL (1941)), in Wirklichkeit ist die Beeinflussung des Thiaminbedarfs durch die Anteile der Nährstoffe Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate in der Kost, beachtlich.

Es wird berichtet, daß schon FUNK 1911 festgestellt habe, daß der Bedarf an Thiamin von der Proportion der Kohlenhydrate und Fette im Futter von Tieren abhängt (DAUM et al. (1949)).

EVANS u. LEPKOWSKY (1928, 1929 a u. b, 1931, 1935) fanden, daß die Gewichtszunahme bei wachsenden Ratten größer war, wenn im Futter verhältnismäßig viel Fett enthalten war. Dabei konnten sie feststellen, daß die Thiaminsparwirkung von Fett nicht auf einer Reaktion von Thiamin mit Fett im Intestinum beruhte, denn auch bei parenteral verabreichtem Thiamin entfaltete sich die Sparwirkung (EVANS u. LEPKOWSKY (1932 c)). Die Thiaminsparwirkung von Fett zeigte sich vorwiegend im Tierversuch (STIRN et al. (1939), ARNOLD u. ELVEHJEM (1939),

MAC DONALD u. Mc HENRY (1940), BANERJI (1940), BANERJI u. YUDKIN (1942), APTEKAR (1954), BALAGHI (1965), GRUBER (1950), GRUBER (1952)) und war bei Schmalz, Kokusnußöl, hydr. Cottonseedöl und anderen Fetten, vorwiegend mit niedrigem Schmelzpunkt (EVANS u. LEPKOWSKY (1932 a)) unabhängig jedoch von der Jodzahl, zu finden (EVANS u. LEPKOWSKY (1932 b)). Auch bei synthetischen Estern von Fettsäuren zeigte sich die Wirkung (SALMON u. GOODMAN (1937)), jedoch nicht bei allen Triglyceriden, z.B. nicht bei Tristearin (EVANS u. LEPKOWSKY (1932 b)). Die im Tierversuch festgestellte Thiaminsparwirkung scheint jedoch noch nicht deutlich an Menschen beobachtet worden zu sein (CAHILL (1941), REINHOLD et al. (1944), GASSMANN (1964)). DAUM et al. (1949) berichten, daß für die menschliche Kost ähnliche Ergebnisse wie beim Tierversuch angenommen werden, daß jedoch noch keine zufriedenstellenden Probekosten entwickelt werden konnten. HOLT und SNYDERMAN (1955) haben in Versuchen mit Erwachsenen und Kindern aber ermittelt, daß der Fettanteil der Kost den Thiaminbedarf senkt. Die thiaminsparende Wirkung von Fett muß in einer Stoffwechselwirkung gesehen werden. Im Zustand einer mangelhaften Thiaminzufuhr ist der gesamte Stoffwechselablauf verändert, wobei eine gegenseitige Abhängigkeit des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels zu den mannigfaltigsten Erscheinungen führen kann (LIANG (1962 a u. b)).

Bereits 1936 sprechen SCHOENHEIMER u. RITTENBERG aufgrund von Untersuchungen mit der Tracer-Methode von einer ständigen Umwandlung von Kohlenhydraten in Fettsäuren, einer Speicherung dieser Fettsäuren als Fett und davon, daß eine Rückverwandlung von Fett in Kohlenhydrate, je nach Bedarf erfolge. Bis zu einem gewissen Grade, ist über die direkte Bildung von Acetyl-CoA aus dem Fettsäureabbau und seiner Einschleusung in den Citratcyclus (KARLSON (1967)), eine thiaminsparende Wirkung von Fett zu erwarten. Daß dies aber nur begrenzt möglich ist, geht auch aus den Arbeiten von HARO et al. (1966), DRENICK et al. (1966)

und REUTER et al. (1967) hervor, die auch während Fastenkuren noch einen Thiaminverbrauch feststellen konnten.

Von einer Erhöhung des Thiaminbedarfs bei höherem Fettanteil in der Kost berichten FRIEDMANN u. OLSZYNA-MARZYS (1966). Das soll aber nicht auf eine direkte Wirkung von Thiamin auf den Fettstoffwechsel zurückzuführen sein, sondern eher auf eine Wirkung auf einen Metaboliten, der im Darm von Mikroorganismen synthetisiert wird und dann in den Fettstoffwechsel eingreift. Der Metabolit soll vermutlich Carnitin sein. Auch MELNICK u. FIELD (1939 c u. d) konnten zeigen, daß Thiamin nicht direkt an Fett gebunden sein muß, um die Sparwirkung zu entfalten.

Eine ältere Untersuchung von WHIPPLE u. CHURCH (1936) aufgrund deren die Autoren annehmen, daß Thiamin eine Funktion in der Fettsäuresynthese habe, ist nach heutigem Verständnis nicht von der Hand zu weisen. Das im Pentosephosphatzyklus, der von der Thiaminzufuhr abhängig ist, gebildete NADPH wird bei der Fettsäuresynthese benötigt. (KARLSON (1967)). Es wird nicht möglich sein, im Rahmen dieser Arbeit den Bedarf an Thiamin für den Fettstoffwechsel oder die Thiaminsparwirkung von Fett gegeneinander abzuwägen. Doch kann wohl gesagt werden, daß durch den Fettanteil der Nahrung der Thiaminbedarf nicht erhöht wird, eher kann angenommen werden, daß der Fettanteil der Kost den Thiaminbedarf senkt.

Der Einfluß von Eiweiß auf den Thiaminbedarf ist widersprüchlich. Einerseits wird davon gesprochen, daß Eiweiß den Thiaminbedarf nicht erhöht (DANN (1945), MITCHELL (1933)), andererseits konnten mit eiweißreicher, jedoch thiamin- und kohlenhydratfreier Kost Thiaminmangelsymptome erzeugt werden (BOULLIN (1961), GASSMANN (1964)).

Sicher ist der Eiweißstoffwechsel durch den Abbau der aus Aminosäuren gebildeten Ketosäuren zumindest indirekt mit der Thiaminpyrophosphatwirkung verbunden (BRAUNSTEIN (1947), BOYDEN

u. ERIKSON (1966), KÜHNAU (1952), DONELSON u. MACY (1934)). Der Einfluß von Eiweiß wirkt sich demnach auf den Thiaminbedarf nur insoweit aus, als der Kohlenhydratoxidationsweg beschritten wird (FAO/WHO (1967)). Ein möglicherweise auf den Eiweißanteil in der Kost zurückzuführender Thiaminmangel kann durch Fette kompensiert werden. Im thiamin-avitaminotischen Gewebe kommt es zu einem Block der enzymatischen, oxidativen Decarboxylierung von Glyoxylsäure, die beim Eiweißabbau aus Glykokoll entsteht (NAKADA u. SUND (1958), LIANG (1962 b), LIANG (1960), LIANG (1962 a), BERNDT u. HILLER (1963)), eine pathologische Anreicherung im Körper hat toxische Wirkungen (LIANG (1960), LIANG (1962 a), BERNDT u. HILLER (1963)). Die Glyoxylsäure kann auch mit einem 4-C-Zwischenprodukt des Zitronensäurezyklus kondensieren und in das Aconitase-Dehydrogenase-System einmünden (D'ABRAMO et al. (1958)). Die Fette fördern infolge Mehrbildung von Acetyl-CoA die Überführung der Glyoxylsäure in Malonsäure (RUFFO et al. (1959)). Auf diese Weise kann Fett den Thiaminbedarf aus dem Eiweißstoffwechsel kompensieren. Eine plötzliche, hohe Thiaminverabreichung nach einer Mangelperiode soll verborgenen Proteinmangel offensichtlich machen (MILLER et al. (1965)). Insgesamt gesehen beansprucht der Eiweißstoffwechsel keine zusätzlichen Thiaminmengen, da eventuell Mehrbedarf durch andere Nahrungskomponenten ausgeglichen wird.

Am deutlichsten hängt der Thiaminbedarf von der Zufuhr an Kohlenhydraten ab (YUDKIN (1951), HOLT u. SNYDERMAN (1955), WOHL u. GOODHART (1964), Fat-Vitamin-Interrelationships (1950), HOLT (1944), GASSMANN (1964)). Das ist verständlich aus der biochemischen Rolle, die Thiamin im Kohlenhydratstoffwechsel spielt. Es wird teilweise empfohlen, den Thiaminbedarf nur auf die Nicht-Fettkalorien zu beziehen, dazu bedient man sich auch der "Williamszahl", die größer als 0,3 sein soll (Vitamin-Vademecum (1965)). Die Williamszahl läßt sich folgendermaßen errechnen:

$$\text{Williamszahl} = \frac{\text{Tagesaufnahme an Thiamin in mcg}}{\text{Nicht-Fettkalorien der Kost}}$$

Einige Kohlenhydrate zeigten thiaminsparende Wirkung. MORGAN u. YUDKIN beobachteten eine Thiaminsparwirkung bei Sorbit (MORGAN u. YUDKIN (1959 a, 1957), MORGAN u. YUDKIN (1959 b), WHARTON et al. (1959), WOSTMANN u. KNIGHT (1961), HOLLMANN et al. (1959), SEBRELL et al. (1954), HAENEL et al. (1959), JONES u. BAUMANN (1958)). MEHNERT et al. (1958 u. 1960) konnten aber keine thiaminsparende Wirkung von Sorbit feststellen. Die Ursache der Sparwirkung von Sorbit ist in einer Beeinflussung der Darmflora in Richtung auf eine enterale Synthese von Thiamin zu suchen (HÖTZEL (1969), MORGAN u. YUDKIN (1959 a u. b)). Ob die Darmflora zur Versorgung des Wirtes mit Thiamin wesentlich beiträgt, ist nach der Ansicht einiger Autoren noch unklar (HAENEL (1964), BERNDT (1965), ALEXANDER u. LANDWEHR (1964 a u. b), STEARNS et al. (1958), PEPPLER et al. (1960), ABDEL-SALAAM u. LEONG (1938)).

Lactose zeigte eine ähnliche Thiaminsparwirkung wie Sorbit (HAENEL et al. (1959)).

Bei Alkoholismus ist der Thiaminbedarf infolge geringerer Nahrungsaufnahme niedriger (ZIEVE et al. (1968 a u. b)). Wichtige Nährstoffe werden durch Alkohol substituiert (VICTOR u. ADAMS (1961)) und auch die Thiaminvorräte nehmen ständig ab (MCCOLLISTER et al. (1960), FENNELLY et al. (1967), BAKER et al. (1964)) und Mangelsymptome treten in der Folge auf (JOLLIFFE u. COLBERT (1936)).

Ein ebenfalls in Betracht zu ziehender Faktor, der den Thiaminbedarf beeinflussen könnte, ist eine mögliche Adaptation an langfristig verabfolgte hohe oder niedrige Dosen des Vitamins (FAO/WHO (1967)).

Die Bedarfsfestlegung kann, wie die genannten Beispiele zeigen, nicht ohne Rücksicht auf die Verzehrsgewohnheiten der Bevölkerung vorgenommen werden.

3.2.2. Stoffwechseleränderungen

Der Bedarf an Thiamin kann durch Veränderungen im Stoffwechsel beeinflußt werden. Es gibt dafür verschiedene Ursachen.

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt (s. dazu 3.2.1. und 3.2.6.), können die Nahrungszusammensetzung selbst und einige Erkrankungen den Stoffwechsel erhöhen und dadurch auch den Thiaminbedarf. Bei Hyperthyroidismus beispielsweise ist der Bedarf an Thiamin gesteigert (APPLEDORF et al. (1969)).

Eine andere Ursache für Veränderungen der Stoffwechselrate kann in der Zufuhr von körperfremden Stoffen gesehen werden. Neben der Wirkung auf die Darmflora konnten KRATZING u. STATER 1950 im Tierversuch eine Senkung der Stoffwechselrate durch Sulfonamide feststellen.

Auch Entgiftungsvorgänge im Organismus, die durch Verabreichung von Medikamenten oder Fremdstoffen in der Kost hervorgerufen werden, beeinflussen den Thiaminbedarf. HOFMANN (1970) fand im Thiaminmangel, im Tierversuch eine verstärkte Wirkung von Acetyl-Crotylbarbitursäure. Die vermutliche Ursache ist darin zu sehen, daß Thiamin als Coenzym bei der Abspaltung der aliphatischen C_5 -Reste der Verbindung erforderlich ist. WADE et al. (1969) fanden bei Hexobarbital keine Veränderung der Umsatzrate der Verbindung in Abhängigkeit von der Thiaminzufuhr, bei Heptachlor und Anilin dagegen war deren Umsatzrate mit s t e i g e n d e r Thiamingabe gesenkt.

Es besteht die Gefahr, daß thiaminunterversorgte Populationen bei der Verabreichung von körperfremden Stoffen, eher Nebenwirkungen, teilweise toxischer Art zeigen können (GAL (1965)). Antithiamine konkurrieren mit dem Thiaminmolekül um seine natürlichen Haftstellen, und es kann an einigen Stellen des Stoffwechsels zu einem Block kommen, der verschiedene Auswirkungen haben kann (OSTROVSKY und LARIN (1964), SAUBERLICH (1967), MAIER (1967)).

Amprolium, das als Medikament in der Tiermedizin bekannt ist, ist z.B. ein Antithiamin, das zu einer Depression der Transketolaseaktivität im Erythrozytenhämolysat und in Homogenaten von Leber, Niere, Herz und Intestinum führt (BRIN (1964 a)).

3.2.3. Klima

Zu den klimatischen Einflüssen, die auf den Thiaminbedarf wirken, gehören Hitze, Kälte, Feuchtigkeit und verminderte Sauerstoffdichte. Bei Hitzeeinwirkung interessiert einmal die direkte Wirkung auf den Stoffwechsel und zum anderen der Thiaminverlust durch den Schweiß. Vermutlich steht aber der Thiaminverlust durch extreme Schweißverluste im Vordergrund bei der Hitzebelastung. (MILLS (1936, 1941, 1942), MOLITOR (1942), SLATER (1942), TENNANT und SILBER (1943), FAO/WHO (1967)). Im biologischen Versuch mit jungen Wistarratten zeigte MILLS (1941), daß die Tiere mit niedrigen Thiamindosen und Temperaturen von 33° C wenig fraßen und geringere Gewichtszunahmen zeigten, als die Tiere mit hohen Thiamindosen bei 16° C. Die Tiere mit der hohen Thiamindosis und der niedrigen Temperatur fraßen nicht wesentlich mehr, aber die Gewichtszunahme war besser. Der Autor vermutet, daß hohe Thiamingaben gegen Hitzeeinwirkung schützen. Die Belastung des Organismus durch Hitze wird jedoch durch Bewegungsökonomie wieder ausgeglichen (HOLT (1944)).

Bei Kältebelastung fanden GLICKMANN et al. (1946) in einem Versuch mit 12 jungen Männern, die täglich 8 Stunden - 7° C und 15° C ausgesetzt waren, während 150 Tagen keine Beeinflussung der Widerstandsfähigkeit gegen Kälte durch Thiamingaben. Kriterien der Versorgungslage waren u.a. Thiaminausscheidung im Harn, psychomotorische Leistungen, Empfindlichkeitstest. In Tierversuchen konnten im Thiaminmangel Frostschäden schneller entwickelt werden (CHAMPY und COUJARD (1940)).

EFREMOV (1966 a und b) berichtet, daß im Klima des hohen Nordens 30 - 50 % Thiamin über den Normalbedarf hinaus gebraucht werden. Besonders für die Zeit der Eingewöhnung sei das erforderlich. Unter den Belastungen des arktischen Klimas sei das Nervensystem einer besonderen Beanspruchung unterworfen. EFREMOV fand verminderte Thiaminausscheidung im Harn und erhöhten Blutpyruvatspiegel.

Unter Höhenbelastung, beim Flug in großen Höhen oder bei Bevölkerungsgruppen, die in Gebirgsgegenden leben, zeigte sich ein Anstieg von Pyruvat im Blut (CASSINELLI (1949), MONGE (1952)), was auf die geringere O₂-Zufuhr zurückgeführt wird. BRAGINSKIY (1966) fand keinen Unterschied in der Thiaminausscheidung im Harn von Versuchspersonen, die in großen Höhen lebten, gegenüber solchen, die unter gemäßigten Verhältnissen wohnten.

Die klimatischen Einflüsse auf den Thiaminbedarf sind noch relativ wenig untersucht. Es hat den Anschein, daß die benötigte Thiaminmenge nur soweit vom Klima abhängig ist, als auch der Kalorienbedarf geändert wird (FAO/WHO (1967), MITCHELL und EDMAN (1951)).

3.2.4. Körpergewicht und Körpergröße

Abweichungen im Thiaminbedarf, die durch Größe und Gewicht gegeben sind, werden mit dem ebenfalls veränderten Kalorienbedarf korreliert (FAO/WHO (1967), FAO Nr. 15 (1957)).

Sobald von den Daten der angegebenen Referenzperson abgewichen wird, müssen entsprechende Korrekturen vorgenommen werden (NRC (1968)).

Unterschiede in Größe und Gewicht verschiedener Bevölkerungsgruppen werden praktisch nur vom Kalorienbedarf her bestimmt.

3.2.5. Arbeitsleistung

Der Frage, ob körperliche Aktivität eine direkte Wirkung auf den Stoffwechsel habe, und dadurch der Thiaminbedarf erhöht ist, wurde verschiedentlich nachgegangen.

In einem Kurzzeit-Versuch in dem Versuchspersonen schwere körperliche Arbeit verrichten mußten und weniger Thiamin erhielten als die Kontrollpersonen, die ebenfalls schwere Arbeit zu leisten hatten, konnten JOHNSON et al. 1942b zeigen, daß alle Versuchspersonen Mattigkeit, Depression, Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung und erniedrigte Thiaminausscheidung im Harn hatten. Die Kontrollpersonen zeigten diese Symptome weniger stark und auch die Thiaminausscheidung im Harn nahm nicht ab. Sie schließen daraus, daß schwere, körperliche Arbeit den Thiaminbedarf erhöht. Überzeugend ist der Versuch nicht, denn die Versuchspersonen mit niedrigen Thiamingaben zeigten die Symptome deshalb, weil sie im Verhältnis zu den verzehrten Kalorien einfach zu wenig Thiamin erhielten. Die herangezogenen psychischen Symptome, können auch subjektiv beeinflußt worden sein.

KEYS und Mitarbeiter (KEYS (1943), KEYS et al. (1944), KEYS und HENSCHEL (1942)) zeigten in kurzen und mehrere Monate dauernden Versuchen, bei denen die Versuchspersonen standardisierter, schwerer körperlicher Tätigkeit ausgesetzt waren, daß sich keine Abweichungen der Versuchspersonen gegenüber den Kontrollpersonen fanden. Geprüft wurden der Blutlactat- und Blutpyruvatspiegel, Thiaminausscheidung im Harn, klinische und ophtalmologische Symptome, Hämoglobin und die Leistungsfähigkeit. Die Autoren sind der Ansicht, daß nur die Intensität des Stoffwechsels den Thiaminbedarf bestimmt. Zu diesem Ergebnis kamen auch COWGILL et al. (1931), GUERANT und DUTCHER (1940), HOLT (1944).

Bei Sportlern konnte beobachtet werden, daß der trainierte Sportler gegenüber dem untrainierten sehr viel früher den maximalen Blutpyruvatspiegel während der sportlichen Leistung erreicht. Das wird mit einer Verbesserung der Oxidationsvorgänge im Laufe des Trainings in Verbindung gebracht (ZBUZEK et al. (1960)). In anderen Untersuchungen zeigte sich, daß Sportler gegenüber Nichtsportlern erniedrigte Thiaminblutspiegel (NIJAKOWSKY (1966)) und erniedrigte Thiamin-Muskelspiegel (RIGGS und WALKER (1965)) hatten. Das steht vermutlich mit dem vermehrten Verbrauch von Thiamin während der Leistungsphase in Zusammenhang, kann aber auch nicht losgelöst von dem Gesamtkalorienverbrauch gesehen werden.

Nach den vorliegenden Kenntnissen, erhöht sich der Thiaminbedarf bei verstärkter körperlicher Aktivität parallel zum Kalorienbedarf. Das Verhältnis Thiamin zu Kalorien ändert sich dabei nicht (FAO/WHO (1967)).

3.2.6. Krankheiten

Es gibt eine Reihe von Krankheiten, die den Thiaminbedarf verändern. Dieser Tatsache ist in kontrollierten Experimenten Rechnung zu tragen. Personen mit gesundheitlichen Schäden können das Ergebnis verfälschen. Bei der Beurteilung des Bedarfs größerer Bevölkerungsgruppen sollte der Einfluß der Erkrankungen aber nicht überbetont werden (ICNND (1963a)).

Der Thiaminbedarf wird erhöht, durch Infektionen (ELSON et al. (1942)), durch Diarrhöen (KNOTT et al. (1943 a)). Künstlich induzierter Hyperthyroidismus verschärfte den Wachstumsstillstand bei Thiaminmangelratten, ohne die Futteraufnahme zu beeinflussen. Da sich im Thiaminmangel eine milde Atrophie der Schilddrüse zeigt, wird postuliert, daß die Thyroidfunktion ein integrierender Teil des Feed-back-Mechanismus ist, der die Futteraufnahme im Thiaminmangel reguliert (APPLEDORF et al. (1969)) (s. dazu auch 3.2.2.).

Bei neurologischen Erkrankungen verschiedenster Art ist eine höhere Thiaminzufuhr angezeigt (VICTOR und ADAMS (1961)). Keine wesentliche Beeinflussung des Thiaminbedarfs zeigte sich bei Krebserkrankungen, nach Magenresektion und Gastrektomie (BERNDT und HILLER (1963)) und anderen gastro-intestinalen Erkrankungen (FAO/WHO (1967)). Trotzdem werden vorsichtshalber höhere Thiamindosen empfohlen (HAENEL und BERNDT (1963), HOLT (1944) BERNDT und KUTSCHKE (1967), WISEMAN (1964)). Ebenso werden höhere Thiamindosen bei der Sprue (BERNDT und HILLER (1963)) und bei älteren Menschen (BRIN et al. (1964), WISEMAN (1964), BLANCHEAR und CAMERON (1948)) empfohlen.

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz sind die Pyruvat- und Lactatkonzentrationen im Blut erhöht (BERNDT und HILLER (1963), KANTHER (1962)), sowie die Thiaminausscheidung im Harn erniedrigt (NAJJAR und HOLT (1940)). Der Thiaminbedarf ist ferner bei Sichelzellenanämie (NAJJAR und HOLT (1940)), bei Hyperthyroidismus (NAJJAR und HOLT (1940), HOLT (1944)), bei

Fieber (COWGILL (1934), HOLT (1944)) und bei Diabetikern (BERNDT und HILLER (1963)) erhöht.

Nierenschäden, die auch die Thiaminausscheidung beeinflussen, können Untersuchungsergebnisse verfälschen (NAJJAR und HOLT (1940)).

Bei guter Thiaminversorgung konnten günstigere Krankheitsverläufe oder ein Schutz vor bestimmten Schäden wahrgenommen werden. Genügende Thiaminzufuhr erwirkte größere Widerstandsfähigkeit gegen Trypanosomeninfektionen (YAEGER und MILLER (1960)), führte zu größerer Überlebenserwartung im hämorrhagischen Schock (GOVIER und GREER (1941)), schützte vor Alkoholintoxikationen (KIECKEBUSCH (1960)), führte zu besserer Salzverträglichkeit (MORRISON und SARETT (1959)), verbesserte die Resistenz gegenüber Poliomyelitisviren (RASMUSSEN et al. (1944), FOSTER et al. (1944)), sowie anderer Viren (COTTINGHAM und MILLS (1943), AXELROD und HOPFER (1960)).

3.2.7. Pharmaka

Bei der verbreiteten Anwendung von Pharmaka ist deren Einfluß auf den Thiaminbedarf von Bedeutung. Als Folge der chemotherapeutischen oder antibiotischen Therapie können sich erhebliche Veränderungen des Bedarfs ergeben. Die Thiaminversorgung kann einen Einfluß auf die metabolische Rate von Pharmaka haben.

Die Umsatzrate von Kalypon ist im Thiaminmangel herabgesetzt, und es kommt dadurch zu stärkerer narkotischer Wirkung (HOFMANN (1970)) (s. dazu auch 3.2.2.).

Die Umsatzrate anderer Verbindungen wird in Abhängigkeit vom Thiaminmangel erhöht oder erniedrigt (WADE et al. (1969)) oder die Verbindungen verändern den Stoffwechsel an sich (KRATZING

und STATER (1950)) (s. dazu auch 3.2.2.).

Es sei noch darauf hingewiesen, daß Thiamin und Thiaminderivate selbst als Pharmaka eingesetzt werden. Schäden durch Thiaminüberdosierungen sind nach LANG (1970, 1966), MORRISON und SARETT (1959), WILLIAMS et al. (1939 a) nicht gefunden worden. Selbst die 50 fache Tagesdosis konnte keine Schäden setzen. Die physiologischen und therapeutischen Dosen für Thiamin sind in Tabelle 15 angegeben.

Tab. 15: Physiologische und therapeutische Thiamindosen nach
K. LANG (1966)

Physiol.Zufuhr mg/Tg.	LD ₅₀ per os mg/kg Körpergew.	LD ₅₀ für Mensch v.70 kg in mg	Therapeutische Dos. mg/Tag f. Mensch
1,7	3 000	210 000	200

Lediglich bei plötzlicher intravenöser Überhöhung der Thiamindosis wurden Schäden beobachtet (ENGEL und PHILLIPS (1939), BERNDT (1965)). Besonders bewährt in der Therapie hat sich eine gleichzeitige Verabreichung des gesamten B-Komplexes (PEZOLD und DITTMAR (1940), SURE und FORD (1942)).

Die therapeutischen Dosen von TTFD liegen bei 75 - 150 mg/Tag oral oder parenteral (KIMURA et al. (1964)). TTFD wird auf Grund seiner guten Resorption und seiner lang anhaltenden Blut- und Gewebekonzentration mit Erfolg therapeutisch eingesetzt (BERNDT (1965), KATSURA et al. (1964)). Bei Herzinsuffizienzen verschiedener Genese zeigten sich gute Erfolge, die durch EKG und Röntgenkontrollen objektiviert wurden (KIMURA et al. (1964)).

3.3. Die Festlegung des Bedarfs in einigen Ländern

In zahlreichen Experimenten wurden von verschiedenen Autoren Bedarfszahlen ermittelt, bei denen mit Thiamingaben von 0,1 - 1,2 mg/1000 Kal. gearbeitet wurde.

Die Thiaminmengen, bei denen der Bedarf gerade eben gedeckt war, wiesen eine Spanne von 0,128 - 0,59 mg Thiamin/100 Kal. auf. Nur kleinste Abzüge genügten, um Mangelsymptome auftreten zu lassen. Die Thiaminmengen, die den Bedarf gerade deckten, wurden als Minimalbedarf bezeichnet. Wie aus Tabelle 16 hervorgeht liegt der Schwerpunkt der Ergebnisse mehr an der oberen als an der unteren Grenze. Die Werte sind ohne Sicherheitszuschläge zu verstehen. Die Unterschiede des ermittelten Minimalbedarfs lassen sich durch mehrere Ursachen erklären. Zunächst ist ausschlaggebend, welche Bestimmungsmethoden und welche Kriterien der Versorgungslage herangezogen wurden.

Am häufigsten findet sich die Thiochrommethode als Bestimmungsmethode (BENSON et al. (1941)), doch wurde auch biologisch (VAN VEEN (1940), COWGILL (1934)), mikrobiologisch (ZIPORIN (1965 b)) und biochemisch (REUTER et al. (1967)) gearbeitet. Experimente, bei denen mit unterschiedlichen Bestimmungsmethoden gearbeitet wurde, sind nicht vergleichbar, da jede Methode andere Werte ergibt (MARKKANEN (1960 a und b), BENSON et al. (1941)).

Die Kriterien der Thiaminversorgungslage, die mit dem Nahrungsthiamin korreliert wurden, sind zahlreich. Am häufigsten jedoch wurde das Auftreten von allgemein klinischen Zeichen, psychischen und neurologischen Symptomen, die Harnexkretion von Thiamin mit und ohne Testdosis und die Bestimmung von Pyruvat und Lactat im Blut angewendet. Aber gerade diese Kriterien sind, wie bereits ausgeführt wurde, sehr stark durch andere Faktoren als die des Thiaminmangels beeinflussbar.

Tab. 16: Minimalbedarf, Mengen bei denen der Bedarf gerade gedeckt ist

mg Thiamin/ 1000 Kal	Bemerkungen	Kriterien	Autor
0,24 - 0,44	Minimalbedarf	Verhütung von Beri Beri	VAN VEEN (1940)
0,35		Verhütung von Mangelsymptomen	ELSOM et al. (1941)
0,23	Bedarf gerade gedeckt	keine klinischen Symptome	KEYS et al. (1943)
0,128 - 0,178	niedrigste Menge, bei der keine Mangelsymptome auftraten		NAJJAR und HOLT (1943)
0,25 - 0,3		Pyruvat, Lactat im Blut	DAUM et al. (1949)
0,2 - 0,45		Blutthiamin	OLDHAM et al. (1946, 1944)
0,46 - 0,5		Harnthiamin keine klinischen Symptome	
0,31 - 0,35			MELNICK und FIELD (1942)
0,31 - 0,35		Beginnendes Auftreten von psych.neurol. Symptomen	FOLTZ et al. (1944)
0,36 - 0,45			ELSOM et al. (1942)
0,4		keine klinischen Symptome	HATHAWAY und STROM (1946)
0,36 - 0,4			DICK et al. (1958)
0,44	Bedarf gedeckt	Harnausscheidung	ALEXANDER et al. (1946 a und b)
0,15	Bedarf gedeckt bei eintöniger Kost	keine Symptome	HOLT (1944)

Fortsetzung Tab. 16

mg Thiamin/ 1000 Kal	Bemerkungen	Kriterien	Autor
0,28	Bedarf gerade gedeckt	Fahrradergo- meter	WILSON et al. (1949)
0,35	Minimalbedarf	keine klini- schen Symptome	MELNICK (1944)
0,45		keine Symptome, Blutpyruvat, Harnthiamin, Blutsenkung	SHIMAZONO (1968)
0,5	Minimalbedarf	allg.klin., psych.neurol. Symptome, phys.Größen, Harnthiamin	WILLIAMS und MASON (1941) WILLIAMS et al. (1943 b)
0,2 - 0,3	Minimalbedarf	Studien an Be- völkerungsgrup- pen	BHUVANESWARAN und SREENIVA- SAN (1962)
0,27 - 0,35	Minimalbedarf	Harnexkretion Arbeitstest O ₂ Verbrauch	DAUM et al. (1948) TUTTLE et al. (1949 a) TUTTLE et al. (1949 b) TUTTLE et al. (1949 c) WILSON et al. (1949)
0,5 - 0,59	Minimalbedarf	Wendepunkt- kurve aus Transketolase- aktivität und Harnexkretion	REUTER et al. (1967)
0,3			COWGILL (1934)
0,35 - 0,5			WOHL und GOOD- HART (1964)
0,6	Marginale Ver- sorgung	Harnexkretion	HART und REY- NOLDS (1957)

Fortsetzung Tab. 16

mg Thiamin/ 1000 Kal	Bemerkungen	Kriterien	Autor
0,35	Minimalbedarf	Harnexkretion	EGANA et al. (1942)
0,35	Minimalbedarf	Harnexkretion	ROBINSON et al. (1940)
0,27 - 0,33	Minimalbedarf	Thiaminmetabo- liten im Harn	ZIPORIN et al. (1965 b)
unter 4			HORWITT et al. (1948)
0,55	Gewebesättigung		PEARSON (1962 b)
0,35	Gewebesättigung		PLOUGH und BRIDGEFORTH (1960)

Abgesehen davon, daß die Beobachtung und Interpretation von einigen Symptomen stark subjektiven Einflüssen unterliegen kann, besteht auch keine Übereinstimmung darüber, welche objektivierbaren Kriterien mit verschiedenen Graden des Mangels in Beziehung gesetzt werden sollen (Tab. 11, 12, 13) (HOLT (1944), KEYS (1945), REUTER et al. (1967)). WILLIAMS et al. (1939 a, 1943 b), beispielsweise bezeichnen Thiaminausscheidungen im Harn von weniger als 100 mcg/Tag als Mangel, während HOLT (1944) Mengen unter 50 mcg als mangelhaft benennt. Allein aus solch unterschiedlichen Interpretationen heraus ergeben sich Unterschiede in der Bedarfsangabe.

Das Auftreten von allgemein klinischen, psychischen und neurologischen Symptomen erfolgt erst spät im Thiaminmangel (BRIN (1967), PEARSON (1962 a). Zur Verhütung dieser Symptome genügen geringere Mengen, als zur Behebung von biochemischen Defekten erforderlich sind. Die Anwendung verschiedener Kriterien in den Experimenten machen diese wenig vergleichbar. Trotzdem wurden gelegentlich Ergebnisse in Arbeiten übernommen, die aus Experimenten, in denen mit anderen Methoden gearbeitet wurde, stammten. PEARSON (1967) zeigt am Beispiel der Arbeit von LOWRY (1952), daß die Beziehung der Thiaminaufnahme zur Wachstumsrate, zum Gesamtkörperthiamin und zur Harnausscheidung nicht vergleichbar ist, da die Werte der Harnausscheidung zwar von ihm selbst ermittelt wurden, aber die übrigen Werte von anderen Autoren übernommen worden sind, die mit völlig anderen Methoden gearbeitet haben. Schließlich sei noch auf die verschieden lange Versuchsdauer und den Zustand der Versuchspersonen vor und während des Versuches als Einfluß auf das Ergebnis hingewiesen. Die Versuchszeiten reichten von mehreren Tagen bis zu mehreren Jahren, die Anzahl der Versuchspersonen war verschieden hoch, sie entstammten verschiedenen Lebensbereichen und waren verschiedenen Versuchsbedingungen unterworfen. Unter so voneinander abweichenden Versuchsbedingungen gewonnene Ergebnisse, sind nur schwer vergleichbar.

Ähnlich verhält es sich bei der Feststellung der Optimalzufuhr. Als Optimalzufuhr wird die Menge bezeichnet, bei der keinerlei Steigerung des Leistungs- und Gesundheitszustandes mehr erfolgen kann (s. Tab. 17). Der Bereich der Optimalzufuhr liegt zwischen 0,44 - 1,2 mg/1000 Kal. Es stehen dieselben Probleme wie bei der Ermittlung des Minimalbedarfs im Vordergrund. Hinzu kommt noch die Frage, wie hoch der Sicherheitszuschlag zu bemessen sei. REUTER et al. (1967) ermittelten mathematisch den Minimal- und Optimalbedarf aus der gemessenen Transketolaseaktivität. Auf Grund der Ergebnisse halten sie einen Sicherheitszuschlag von 100 % für nötig. Auch ZIPORIN (1965 b) nimmt einen Sicherheitszuschlag von 100 % an. Einige Länderempfehlungen haben ebenfalls den Sicherheitszuschlag mit 100 % eingeplant. (British Medical Association (1950), Voorlichtingsbureau voor de Voeding (1961), Canadian Council on Nutrition (1950), NRC (1964)). Die FAO empfehlen nur 20 % Sicherheitszuschlag (FAO/WHO (1967)). Bei der Festlegung der Sicherheitsspanne können die individuellen Essgewohnheiten und die demographische Gliederung der Bevölkerung maßgeblich sein (ELSOM und MACHELLA (1941)). Aber es drückt sich darin auch aus, wo die verantwortlichen Stellen die Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit ziehen.

Unzureichende Thiaminversorgung wurde bei einer Zufuhr im Bereich von 0,08 - 0,45 mg/1000 Kal gefunden (s. Tab. 18).

Die Unterschiede in der Bedarfsempfehlung gründen sich auf unterschiedliche Versuchsbedingungen, auf unterschiedliche Interpretation der quantitativen Charakteristika des Mangels und auf die Höhe der Sicherheitsspanne. Dabei überschneiden sich häufig die Mengen, die unzureichend, ausreichend oder optimal waren. Trotzdem läßt sich erkennen, daß der Minimalbedarf in der Größenordnung bis zu 0,5 mg/1000 Kal liegt, der Optimalbedarf von 0,5 - 1,2 mg/1000 Kal und daß die unzureichenden Mengen um 0,2 mg/1000 Kal liegen.

Tab. 17: Optimalzufuhr

mg Thiamin/ 1000 Kal	Bemerkungen	Kriterien	Autor
0,5 - 1,0	Optimalbedarf	allg.klin. psych.neurol. Symptome Harnexkretion physiol.Grös- sen	WILLIAMS und MA- SON (1941)
0,44	Optimalbedarf	physiol.Grös- sen Harnthiamin O ₂ Verbrauch Blutlactat	KEYS und HENSCHEL (1942)
1,0 - 1,2	maximale Trans- ketolaseaktivi- tät	Regressions- grade und Wendepunkt- tangente, Transketo- laseaktivi- tät Nahrungsthia- min	REUTER et al. (1967)
0,6 - 0,8		volle Trans- ketolase- aktivität	KRAUT et al. (1965)
0,6	empfohlene Menge	Harnexkretion nach Test- dosis Pyruvat und Lactat	WILLIAMS et al. (1943 b)
0,54 - 0,66	Optimalbedarf	Thiaminmeta- boliten im Harn	ZIPORIN et al. (1965 b)

Tab. 18: Mengen, bei denen der Bedarf nicht gedeckt war

mg Thiamin/ 1000 Kal	Bemerkungen	Kriterien	Autor
0,45	Symptome wurden nicht ganz verhindert	Harnthiamin nach Testdosis Belastungstest mit Glukose	WILLIAMS et al. (1943 b)
0,2 - 0,38	zu niedrig um Symptome zu verhindern	klin.psych. Symptome Harnexkretion	FOLTZ et al. (1944)
0,22	Bedarf nicht gedeckt	psych.Veränderungen, Harnthiamin, Blutpyruvat	WILLIAMS et al. (1942)
0,08 - 0,185	Bedarf nicht gedeckt	klin.Symptome Blutpyruvat	KEYS et al. (1945)
0,175	Bedarf nicht gedeckt	klin.Symptome	WILLIAMS et al. (1943 a und b)
0,15 - 0,18	Bedarf nicht gedeckt	Blutdrucksenkung Pyruvat erhöht Harnthiamin	SHIMAZONO (1968)
0,16	nicht ausreichend	Harnthiamin psych.Symptome subkl.Erscheinungen	JOLLIFFE et al. (1939)
0,09	nicht ausreichend	leichte neurol. Symptome	ROBINSON et al. (1940)
0,08	Bedarf nicht gedeckt	klin.psych. neurol.Symptome physiolog.Größen	WILLIAMS et al. (1940)
0,1 - 0,175	Mangelsymptome	Harnthiamin nach Testdosis klin.psych. neurol.Symptome	WILLIAMS et al. (1943 c)

Fortsetzung Tab. 18

mg Thiamin/ 1000 Kal	Bemerkungen	Kriterien	Autor
0,12 - 0,29	Mangelsymptome	Harnthiamin klin.Symptome	ELSOM et al. (1942)
0,2	unterhalb des Minimalbedarfs	Harnthiamin Pyruvat, Lactat subklin.Erscheinungen	HORWITT et al. (1948)
0,3	nicht ausreichend	Harnexkretion nach Testdosis	HART und REYNOLDS (1957)
0,19	leichte Symptome		EGANA et al. (1942)

Bei den vielen Fehlerquellen, die sich aus der Unterschiedlichkeit der Methoden und ihrer Interpretation ergeben, ist es erstaunlich, daß trotzdem so geringe Abweichungen in der Bedarfsangabe gefunden werden.

3.3.1. Der Bedarf Erwachsener

Die Bedarfsempfehlungen der Länder bewegen sich sowohl im Minimal- als auch im Optimalbereich, das geht aus der Tabelle 19 hervor. Die Maßstäbe in der Bedarfsfestlegung setzten die Recommended Dietary Allowances der USA und die Empfehlungen von FAO/WHO.

In der ersten Ausgabe der Recommended Dietary Allowances von 1941 (NRC (1940-1965)) des Food and Nutrition Board werden 0,6 mg Thiamin/1000 Kal vorgeschlagen. Es wird sich dabei vorwiegend auf die Arbeiten von WILLIAMS et al. gestützt. In diesen Studien wurden die Thiaminausscheidung im Harn und der Blutpyruvatspiegel in Beziehung zu klinischen und neurologischen Symptomen gesetzt.

In der Ausgabe von 1964 (NRC (1964)) werden nur noch 0,4 mg Thiamin/1000 Kal empfohlen, nachdem bereits in der Ausgabe von 1958 (NRC (1958)) auf 0,5 mg Thiamin/1000 Kal zurückgegangen worden ist. Die Änderungen waren stark von den Mindestbedarfsangaben, die von verschiedenen Arbeitskreisen gemacht wurden, beeinflußt (ELSON et al. (1942), KEYS et al. (1943, 1945), HORWITT et al. (1948), OLDHAM et al. (1946), HATHAWAY et al. (1946), GLICKMANN et al. (1946)). Der Mindestbedarf wird mit 0,2 mg Thiamin/1000 Kal angesetzt, dazu wird ein Sicherheitszuschlag von 100 % geschlagen, und so kommt die Empfehlung von 0,4 mg Thiamin/1000 Kal zustande.

Tab. 19: Bedarfsempfehlungen einiger Länder

mg Thiamin/1000 Kal bei leichter oder sitzender Tätigkeit		Land und Jahr	Quelle
♀	♂		
0,6	0,6	USA 1941	NRC (1940-1965)
0,4	0,4	USA 1964	NRC (1964)
0,5	0,5	USA 1968	NRC (1968)
0,4	0,4	FAO 1967	FAO/WHO (1967)
0,66	0,68	BRD 1955/56	DGE (1955/56)
0,66	0,68	BRD 1962	DGE (1962)
0,66	0,68	BRD 1966	DGE (1966)
0,5	0,6	Italien	Ministero dell'Agri- cultura e delle Foreste, Roma
0,4	0,4	Schweden 1966	Statens Institut f. Folkhälsan Stockholm (1966)
0,4	0,4	Niederlande	NRC (1968)
0,4	0,4	Großbritannien 1950	NRC (1968)
		Großbritannien 1961	Ministry of Agricul- ture, Fisheries and Food, London (1961)
0,5	0,5	Australien 1961	The Importance of Nutrition Council of Western Australia (1961)
		Australien 1965	NRC (1968)
0,5	0,5	Tunesien	FAO, Projet en Tunisie
0,3	0,3	Kanada 1964	NRC (1968)
0,4	0,4	Central-America und Panama 1966	NRC (1968)
0,4	0,4	Columbien 1967	NRC (1968)
0,5	0,5	Japan 1964	Ministry of Health and Welfare, Tokyo (1965)

Fortsetzung Tab. 19

mg Thiamin/1000 Kal bei leichter oder sitzender Tätigkeit		Land und Jahr	Quelle
♀	♂		
0,45	0,45	Japan 1968	SHIMAZONO (1968)
0,5	0,5	Norwegen 1958	NRC (1968)
0,6	0,6	Philippinen 1960	NRC (1960)
0,5	0,5	Philippinen 1967	NRC (1968)
0,3	0,3	Südafrika 1956	NRC (1968)
ca.0,6-7	ca.0,7-8	UDSSR 1961	NRC (1968)
0,6	0,6	UDSSR 1964	KRUTA (1964)
0,6	0,6	DDR	NRC (1968)
0,5	0,5	Ostafrika 1965	LATHAM (1965)

In der neuesten Ausgabe der Recommended Dietary Allowances von 1968 (NRC (1968)) wird die Empfehlung wieder um 0,1 mg Thiamin/1000 Kal angehoben. Es wird darauf hingewiesen, daß zwar ältere Untersuchungen 0,2 mg Thiamin/1000 Kal als Mindestbedarf für ausreichend gehalten hätten, daß aber inzwischen eine FAO/WHO-Expertengruppe (FAO/WHO (1967)) 0,33 mg Thiamin/1000 Kal als Mindestbedarf und 0,4 mg Thiamin/1000 Kal als Optimalbedarf angegeben hat. Den Empfehlungen liegen vor allem die Untersuchungen von ZIPORIN (1965 a und b) zugrunde, die sich mit der Bestimmung der Thiaminmetaboliten im Harn befaßt hatten. Teilweise wird sich aber auch der höhere Mindestbedarf, der durch die Bestimmung der Transketolaseaktivität ermittelt wurde, (BRIN (1963), HARO et al. (1966)) in der Erhöhung niedergeschlagen haben.

FAO/WHO geben erstmals 1967 Bedarfsempfehlungen für Thiamin heraus. Sie gehen dabei vom Minimalbedarf aus, der bei 0,12 mg/1000 Kal (KEYS et al. (1943, 1945)), etwas unter 0,4 mg/1000 Kal (HORWITT et al. (1948)), 0,35 mg/1000 Kal (PEARSON (1962 b), PLOUGH und BRIDGEFORTH (1960)), 0,33 mg/1000 Kal (ZIPORIN et al. (1965 a und b)) und 0,31 - 0,35 mg/1000 Kal (MELNICK (1942)) liegt. Außerdem wird auf Studien hingewiesen, die während des 2. Weltkrieges gemacht wurden (SMITH und WOODRUFF (1951); BURGESS (1946), CRUICKSHANK (1961)). An Gefangenen konnten, bedingt durch psychische Belastung, Stress der Gefangenschaft und der Kostzusammensetzung bereits bei 0,3 mg Thiamin/1000 Kal Mangelerkrankungen beobachtet werden. Weitere Grundlagen bildeten die Beobachtungen der ICNND (1956 - 1964), die ergaben, daß bei Bevölkerungsgruppen mit Kostformen, die weniger als 0,4 mg Thiamin/1000 Kal enthielten, Mangelerkrankungen auftraten und die Ergebnisse von COWGILL (1934), der auf Grund von Extrapolation tierischer Bedarfswerte auf den Menschen 0,3 mg Thiamin/1000 Kal vorschlägt.

FAO/WHO (1967) kommen zu dem Schluß, daß eine genaue Festlegung des Bedarfs nach dem Stand des Wissens des Jahres 1965 noch nicht möglich ist, daß aber 0,33 mg Thiamin/1000 Kal. anzunehmen sind. Dazu werden noch 20 % für individuelle Schwankungen hinzugerechnet und es entsteht auf diese Weise die Bedarfsempfehlung von 0,4 mg Thiamin/1000 Kal. Diese Menge wird als ausreichend betrachtet, um 97,5 % aller Menschen vor klinischen und biochemischen Läsionen zu schützen. Unberücksichtigt bleiben in den FAO/WHO Empfehlungen die Messungen der Transketolaseaktivität.

Den Empfehlungen der Recommended Dietary Allowances und denen von FAO/WHO schließen sich viele Länder an. Eine starke Abweichung der Bedarfsempfehlung nach oben zeigen die Sowjetunion, die Bundesrepublik Deutschland und die Deutsche Demokratische Republik. Die canadischen und südafrikanischen Empfehlungen liegen an der unteren Grenze. Die Angaben der Deutschen Gesellschaft für Ernährung wollen weder den Minimalbedarf - noch den Optimalbedarf darstellen (DGE (1955/56, 1962, 1966)), sondern lediglich eine Empfehlung sein, die in der Hauptsache auf die Nichtfettkalorien bezogen wird. Bei den Bedarfsempfehlungen der Länder vermischen sich der Einfluß bedarfsverändernder Faktoren mit der Höhe des Sicherheitszuschlages sehr stark. Es ist erstaunlich, daß die Schwankungsbreite aller Länderempfehlungen nur sehr gering ist. Der Schwerpunkt liegt für den körperlich wenig belasteten Erwachsenen bei 0,5 mg Thiamin/1000 Kal, was auch aus der Abbildung 4 hervorgeht.

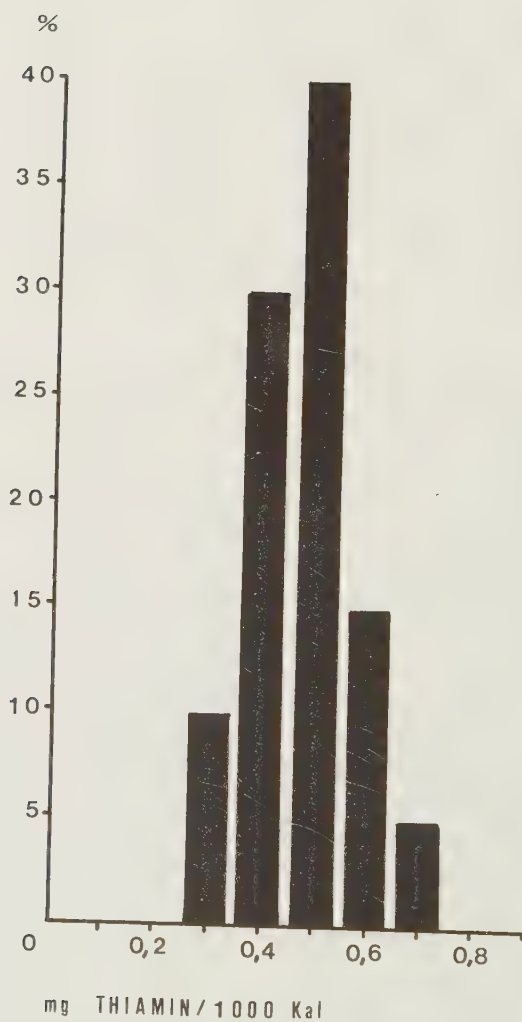


Abb. 4: Höhe der Bedarfsempfehlungen für Thiamin
(in mg/1000 Kal) in 20 Ländern (in %)

3.3.2. Bedarfsempfehlungen für Gruppen mit besonderen Belastungen

Personengruppen, die vorübergehend, oder für längere Zeit vom Bedarf des Erwachsenen abweichen, können einen unterschiedlichen Prozentsatz ausmachen. Vom demographischen Aufbau her, ist in den Industrieländern ein größerer Anteil an älteren Menschen und in den Entwicklungsländern ein größerer Anteil an Säuglingen, Kindern und Jugendlichen, sowie schwangeren und stillenden Frauen zu verzeichnen.

3.3.2.1. Schwangere

Der Thiaminbedarf während der Schwangerschaft ist noch weitgehend ungeklärt. COWGILL (1934) fand eine größere Anfälligkeit Schwangerer gegenüber Thiaminmangelkrankheiten. Eine Arbeit von TOVERUD (NRC (1957)) berichtet über Untersuchungen an Schwangeren, vor allem aus niedrigen Einkommensgruppen, bei denen die Thiaminausscheidung im Harn erniedrigt war und Erbrechen, Ödeme, Fußbrennen, Taubheit der Glieder auftraten. Die Symptome verschwanden, sobald höhere Thiamindosen gegeben wurden. Diese Ergebnisse veranlaßten TOVERUD eine um 30 % höhere Thiaminzufuhr als bei Nichtschwangeren zu empfehlen.

Damit sind frühere Arbeiten von TOVERUD (1940) und LOCKHART et al. (1943), in denen kein erhöhter Bedarf während der Schwangerschaft gefunden wurde, widerlegt. In einer neueren Arbeit zeigte TRIPATHY (1968), mit Hilfe der Transketolaseaktivitätsmessung und der Bestimmung des Harnthiamins pro Gramm Kreatinin im mütterlichen und foetalen Blut, daß der Transfer von Thiamin durch die Placenta von der Konzentration im mütterlichen Organismus abhängt. Praenatale Vitamingaben,

können nach der Ansicht des Autors den Säugling vor Mangel bewahren. Die Recommended Dietary Allowances von 1968 (NRC (1968)) empfehlen auf die neueren Ergebnisse von TOVERUD hin, für Schwangere zusätzlich 0,2 mg Thiamin/Tag. Japan (SHIMAZONO (1968)) empfiehlt eine 10 %ige Thiaminzulage/Tag während der Schwangerschaft. Auch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE (1962, 1966)) empfiehlt höhere Thiamingaben während der Schwangerschaft. HARREL et al. (1956) und GLATZEL (1962) berichten, daß Kinder eine höhere Intelligenz zeigten, wenn deren Mütter während der Schwangerschaft laufend Thiaminzulagen erhielten. In Indien und Japan besteht ein Zusammenhang zwischen dem Thiamingehalt der Nahrung und der Häufigkeit von Tod- und Frühgeburten.

Im Tierversuch wurden widersprüchliche Ergebnisse gefunden. BROWN und SNODGRASS (1965) zeigten, daß bei ausreichender Thiaminernährung schwerere Junge geboren wurden, SCHUMACHER et al. (1965) fanden dagegen keinerlei Einfluß auf die Neugeborenen durch Thiaminzulagen während der Gestation. FAO/WHO (1967) führen den erhöhten Thiaminbedarf während der Schwangerschaft nur allein auf den zunehmenden Kalorienbedarf zurück. Einige Autoren zweifeln an, ob es überhaupt genügend exakte Daten über den Thiaminbedarf während der Schwangerschaft gibt (HOLT (1944), GLATZEL (1963), BHUVANESWARAN und SREENIVASAN (1962)).

Die meisten Länder empfehlen für die schwangere Frau etwas mehr Thiamin als für die Nichtschwangere. Der Schwerpunkt der Empfehlung liegt bei 0,6 mg/1000 Kal.

3.3.2.2. Stillende Frauen

Der Thiaminbedarf während der Laktationsperiode wird von der Still-Leistung her bestimmt. Das Verhältnis Thiamin : Kalorien wird nicht verändert (HOLT (1944)). Die Still-Leistung wird mit 500 - 850 ml/Tag angegeben (MORGAN und HAYNESS (1939), BHUVANESWARAN und SREENIVASAN (1962), NRC (1957), NRC (1968)). Der Gehalt der Frauenmilch an Thiamin schwankt unter dem Einfluß der Thiaminaufnahme und der einzelnen Sekretionsphasen und wird von verschiedenen Autoren zwischen 1 - 69 mcg/100 ml Milch angegeben (NRC (1957), BHUVANESWARAN und SREENIVASAN (1962), MORGAN und HAYNESS (1939), NEUWEILER (1938), KNOTT (1942), RODERUCK et al. (1945), KNOTT et al. (1943 a und b), KENDALL (1942), NRC (1968)). Die sich daraus errechneten täglichen Thiaminverluste durch die Milch werden von den Autoren mit 120 - 200 mg/Tag angegeben. Diese Mengen müßten zusätzlich zugeführt werden, und würden auch genau der Mehrzufuhr an Kalorien während der Laktationsperiode entsprechen (FAO/WHO (1967)).

Die Unterschiede in der Angabe pro 100 ml Milch ergeben sich aus den verschieden hohen Thiaminkonzentrationen der Frauenmilch während der gesamten Laktationsperiode, aber auch aus den angewandten Bestimmungsmethoden. Die Thiochrommethode soll speziell in der Frauenmilch nicht das gesamte Thiamin anzeigen, da ein Teil des Thiamins an Eiweiß gebunden ist. Die mikrobiologischen Methoden ergeben höhere Werte (KENDALL (1942)). Die Frauenmilch enthält während der ersten 10 Tage nach der Geburt nur sehr wenig Thiamin, etwa 1 mcg/100 ml. Der Thiamingehalt der Milch steigt dann weiter an, um später wieder abzusinken (RODERUCK et al. (1945)). Die höchste Thiaminkonzentration soll im 5. Laktationsmonat liegen (BHUVANESWARAN und SREENIVASAN (1962)).

Das mit der Nahrung zugeführte Thiamin beeinflusst den Thiamingehalt der Milch nur bis zu einem gewissen Grade. Bei niedriger Thiaminaufnahme der Mutter konnte eine Steigerung des Thiamingehaltes der Milch durch orale oder parenterale Thiamindosen erzielt werden (NEUWEILER (1938), KNOTT et al. (1943 a und b)), das war aber nicht mehr möglich, auch nicht mit extrem hohen Dosen, sobald die Thiaminkonzentration der Milch einen level von 30 mcg/100 ml erreicht hatte (BHUVANESWARAN und SREENIWASAN (1962), MORGAN und HAYNESS (1939)). Das muß wohl mit der Funktionsfähigkeit der Milchdrüse zusammenhängen (KNOTT et al. (1943 a und b)). Die Thiaminausscheidung in der Milch soll bei einer Harnausscheidung von 23 %, 8 % der aufgenommenen Menge betragen (NRC (1957)).

Niedrige Thiaminzuführen schaden zuerst dem Säugling und erst dann der Mutter (ANDREWS (1912)), umgekehrt kommen extrem hohe Thiamindosen der Mutter zugute und dann erst dem Säugling (DONELSON und MACY (1934)).

Die durchschnittlichen Empfehlungen für die Laktationsperiode, liegen ebenfalls höher als für die Durchschnittsfrau. Der Schwerpunkt der Empfehlungen liegt bei 0,5 - 0,6 mg/1000 Kal. Die höhere Bedarfsempfehlung ist aber mehr als eine Sicherheitsmaßnahme zu verstehen. FAO/WHO (1967) halten das normale Thiamin-Kalorien-Verhältnis für ausreichend.

3.3.2.3. Säuglinge

Das Thiamin-Kalorien-Verhältnis in der Frauenmilch liegt bei 0,2 mg/1000 Kal, während die allgemeinen Empfehlungen für die Thiaminaufnahme bei 0,4 mg/1000 Kal liegen (FAO/WHO (1967), BHUVANESWARAN und SREENISVASAN (1962), GASSMANN (1964)). Bestimmungen der Thiaminexkretion im Harn und des

Cocarboxylasespiegels bei Säuglingen zeigten, daß der Bedarf des Säuglings bei 0,2 mcg/1000 Kal gedeckt ist (KNOTT (1940), KNOTT et al. (1943 a und b), NRC (1957)). Demnach kann die Frauenmilch den Bedarf des Säuglings in den ersten 6 Lebensmonaten decken, vorausgesetzt, daß die Mutter ausreichend mit Thiamin versorgt ist (KNOTT et al. (1943 a und b), MACY et al. (1927)).

In der bereits unter 3.3.2.2. beschriebenen Tatsache, daß die Frauenmilch auch bei extrem hohen Dosen von Thiamin nicht wesentlich im Thiamingehalt angehoben werden kann, ist zu schließen, daß der Bedarf des Säuglings dem Thiamin-Kalorien-Verhältnis der arteigenen Milch entspricht. Ähnliche Konzentrationskonstanz findet sich auch bei der Kuhmilch, die jedoch höher im Thiamingehalt liegt (24 - 57 mcg/100 ml (NEUWEILER (1938))).

Eine Erklärung für den niedrigeren Bedarf des Säuglings sieht HOLT (1944) in der Regelmäßigkeit der Säuglingskost, was er auch bei Erwachsenen mit regelmäßiger Kost feststellen konnte. Andere Autoren sind der Ansicht, daß die Darmflora Einfluß auf den Thiaminbedarf hat (BESSAU (1937 a und b), REICHELT (1939)). Doch ist auch der Beitrag der Darmflora zur Thiaminversorgung des Säuglings ähnlich umstritten wie beim Erwachsenen (WIEDENBAUER und KRÜGER (1939)).

Die Empfehlungen für den Säugling werden trotz des vermutlich niedrigeren Bedarfs nicht von denen der Erwachsenen unterschieden (FAO/WHO (1967), NRC (1968), GASSMANN (1964), DGE (1966), Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, London (1961)). Japan empfiehlt 0,2 - 0,3 mg/1000 Kal für Säuglinge bis zu 6 Monaten (SHIMAZONO (1968)).

3.3.2.4. Kinder und Jugendliche

Der Bedarf für gesunde Kinder und Jugendliche ist ebenfalls nicht im Thiamin-Kalorien-Verhältnis verändert. Einige Autoren fanden unter Anwendung verschiedener Kriterien (Berechnung aus Verzehrsgewohnheiten und Ernährungserhebungen: STIEBELING und PHIPARD (1953), WIDDOWSON (1953), Retentionsbestimmungen: KNOTT (1936), Harnausscheidung: BENSON et al. (1943), HART und REYNOLDS (1957) einen Bedarf um 0,6 mg/1000 Kal. Die offiziellen Empfehlungen liegen genauso hoch wie für die Erwachsenen (FAO/WHO (1967), NRC (1968)).

3.3.2.5. Ältere Menschen

Die Thiaminversorgung bei älteren Menschen ist häufig unzureichend (BRIN et al. (1964), Praxiskurier (1969)). Die Gründe dafür sind eine verminderte und vielfach einseitige Nahrungsaufnahme und damit verbunden eine geringere Thiaminzufuhr, vor allem aber auch schlechtere Resorption und Ausnutzung des Vitamins (MILLS (1948), WISEMAN (1964), KIRK und CHIEFFI (1951), DRAPER (1958 b), BRIN et al. (1964), RAFSKY und NEWMAN (1943), BERNDT und KUTSCHKE (1967)). Damit verbunden sind häufig subklinische Mängel (Praxiskurier (1969)). Änderungen in der Magensaftsekretion zeigten keinen Einfluß auf die Thiaminresorption (RAFSKY et al. (1947)). Es wird im allgemeinen eine vermehrte Zerstörung von Thiamin im Gastro-Intestinal-Trakt angenommen (KIRK und CHIEFFI (1951)).

RAFSKY und NEWMAN (1943), konnten erst bei Gaben von 20 - 90 mg Thiamin/Tag eine konstante Thiaminausscheidung feststellen und führen das auf gesteigerte Thiaminzerstörung im Darm zurück.

Bei dem heute zunehmenden Prozentsatz alter Menschen an der Gesamtbevölkerung in den Industrieländern, bedarf die Abgrenzung des Thiaminbedarfs älterer Menschen noch genauerer Untersuchungen. Die offiziellen Bedarfsempfehlungen sind nicht höher als die für jüngere Erwachsene. In den USA (NRC (1968)) wird eine tägliche Aufnahme von 1 mg empfohlen, auch dann, wenn die Kost weniger als 2000 Kalorien enthält.

Die Festlegung des Bedarfs variiert von Region zu Region, sie erfolgt heute nach anderen Gesichtspunkten als früher. Ausschlaggebend für die empfohlene Bedarfsszahl sind die Methoden und Kriterien, die zur Ermittlung des Thiaminversorgungsgrades herangezogen werden. Die Erweiterung des Spektrums in der Anwendung von Methoden und Kriterien zur Erfassung der Thiaminversorgungslage brachte eine leicht steigende Tendenz des Minimalbedarfs. Die Brauchbarkeit der Methoden und Kriterien wird von der Fragestellung, von der praktischen Anwendbarkeit und von dem Maß der Objektivierbarkeit her bestimmt.

Daneben bestimmen Nahrung, Klima, körperliche Aktivität, Gewicht, Größe und Gesundheitszustand, sowie besondere physiologische Belastungen der betroffenen Bevölkerungsgruppe die Höhe der empfohlenen Thiaminmenge.

Sicherheitszuschläge richten sich nach dem Anteil der Bevölkerung mit besonderen Belastungen, die durch die Höhe des Zuschlages auf jeden Fall vor gesundheitlichen Schäden bewahrt werden soll.

4. DIE DECKUNG DES BEDARFS

Die Untersuchungen, die der Bedarfsfestlegung als Richtschnur dienen, beruhen neben der Ermittlung von Funktionen oder Äußerungen des Organismus, die von dem fraglichen Nährstoff abhängen, auch auf der Korrelation von Mangelercheinungen mit der zugeführten Menge dieses Nährstoffs. Die Art und Weise, wie der Bedarf an dem Nährstoff gedeckt werden kann, ist mit dem gesamten Leben der Testgruppe verbunden und von ihm beeinflusst. Deshalb wird bei der Frage nach der Deckung des Bedarfs, der Versuch unternommen werden müssen, den physiologisch begründeten Bedarf in Verbindung mit dem Nahrungsangebot und dem Verbrauch, sowie mit den sozio-ökonomischen Gegebenheiten zu sehen.

4.1. Faktoren, die die Bedarfsdeckung beeinflussen

Die Bedarfsdeckung an Thiamin erfolgt in der Hauptsache durch die Nahrung, die verfügbar ist. Verfügbar heißt, daß diese Nahrung objektiv, ökonomisch und subjektiv verfügbar ist (PFLANZ (1967)), d.h. die Nahrung muß vorhanden sein, sie muß gekauft werden können, aber auch von den Menschen physiologisch und psychologisch akzeptiert werden. Einflüsse verschiedener Art wirken sich dabei bestimmend auf die Thiaminversorgung aus.

Die Wahl bestimmter Nahrungsmittel wird nicht nur von der objektiven Verfügbarkeit her bestimmt. Bei Tieren konnte gezeigt werden, daß diese in der Mundhöhle spezifische Rezeptoren haben, mit denen sie thiaminhaltige Nahrungsmittel erkennen können (APPLEDORF und TANNENBAUM (1967)). Für den Menschen müssen andere Kriterien für die Nahrungswahl ausschlaggebend sein (ELSON und MACHELLA (1941)). Zu diesen

Kriterien gehören ökonomische und sozio-kulturelle Gesichtspunkte.

4.1.1. Nahrungsmittel

Obwohl Thiamin überall in der Nahrung zu finden ist, enthalten nicht alle Nahrungsmittel so viel Thiamin, daß daraus der Bedarf oder ein Teil des Bedarfs gedeckt werden kann. Ein Nahrungsmittel trägt dann zur Thiaminversorgung bei, wenn in der zum Verzehr kommenden Menge, 10 % des minimalen Tagesbedarfs enthalten sind (HARRIS (1959), KRAUT (1963)). Gute Quellen für Thiamin sind Hefe, Schweinefleisch, Hülsenfrüchte, Leber.

In Getreideerzeugnissen ist Thiamin vorwiegend in den äußeren Schichten des Korns enthalten und der Thiamingehalt von Mehlen, Broten, Teigwaren ist davon abhängig, wieviel von der Randschicht des Kornes im Müllereiprozeß entfernt wird.

Einige Gemüse enthalten verhältnismäßig viel Thiamin. Dazu gehören Blumenkohl, Pilze, Wirsing und Tomaten. In vielen Kostformen tragen stärkereiche Wurzeln und Knollen neben der Kalorienversorgung wesentlich zur Thiaminversorgung bei (FAO/WHO (1967)). In Deutschland werden Kartoffeln in so großen Mengen verzehrt, daß sie trotz ihres relativen niedrigen Thiamingehaltes (0,05 - 0,18 mg/100 g) zur Thiaminversorgung beitragen (Verbraucherdienst (1970), DGE (1969)).

In der Tabelle 20 sind die thiaminhaltigen Nahrungsmitteln in 3 Gruppen eingeteilt. Die Nahrungsmittel mit dem höchsten Thiamingehalt können mehr als 0,5 mg Thiamin/100 g enthalten,

Tab. 20: Thiamingehalt einiger Nahrungsmittel

Thiamingehalt über 0,5 mg/100 g		
Nahrungsmittel	mg/100 g	Autor
Hefe	1,5 - 2,0	CREMER (1966)
Schweinefleisch	0,12 - 1,20	FRAGNER und BLATTNÀ (1964) CREMER (1966) WISEMAN (1964) GOLDSMITH (1964)
Bohnen	0,18 - 0,67	FRAGNER und BLATTNÀ (1964) WISEMAN (1964)
Erbsen	0,25 - 3,97	FRAGNER und BLATTNÀ (1964) CREMER (1966) WISEMAN (1964)
Linsen	0,3 - 0,56	FRAGNER und BLATTNÀ (1964)
Thiamingehalt zwischen 0,2 - 0,5 mg/100 g		
Sojabohnen	0,3 - 1,4	FRAGNER und BLATTNÀ (1964)
Rindsleber	0,15 - 0,38	FRAGNER und BLATTNÀ (1964) GOLDSMITH (1964)
Rindsniere	0,37 - 0,4	FRAGNER und BLATTNÀ (1964)
Vollkornbrot	0,2	CREMER (1966)
Haselnüsse	0,4	CREMER (1966) WISEMAN (1964)
Mais	0,12 - 0,37	FRAGNER und BLATTNÀ (1964)
Erdbeeren	0,02 - 0,3	FRAGNER und BLATTNÀ (1964)
Thiamingehalt unter 0,2 mg/100 g		
Nudeln, Gries	0,1	CREMER (1966)
Kartoffeln	0,05 - 0,18	WISEMAN (1964) FRAGNER und BLATTNÀ (1964) GOLDSMITH (1964)
Ei	0,1 - 0,12	CREMER (1966) WISEMAN (1964) GOLDSMITH (1964)

Fortsetzung Tab. 20

Thiamingehalt unter 0,2 mg/100 g		
Nahrungsmittel	mg/100 g	Autor
Blumenkohl	0,1 - 0,2	FRAGNER und BLATTNÄ (1964)
Pilze	0,12 - 0,15	FRAGNER und BLATTNÄ (1964)
Wirsing	0,1 - 0,18	FRAGNER und BLATTNÄ (1964)
Tomaten	0,09 - 0,12	FRAGNER und BLATTNÄ (1964)
Milch	0,012- 0,1	FRAGNER und BBATTNÄ (1964) CREMER (1966) KENDALL (1942)
Thiamingehalt schwankend je nach Verarbeitungsprozeß		
Haferflocken	0,3 - 0,55	FRAGNER und BLATTNÄ (1964) CREMER (1966) WISEMAN (1964)
Reis	0,05 - 1,94	FRAGNER und BLATTNÄ (1964) CREMER (1966)
Weizenmehl	0,08 - 1,32	FRAGNER und BLATTNÄ (1964) WISEMAN (1964) HARRIS (1959)
Roggenmehl	0,1 - 0,7	FRAGNER und BLATTNÄ (1964)

die mittlere Gruppe umfaßt Nahrungsmittel, die zwischen 0,2 - 0,5 mg Thiamin/100 g und die untere Gruppe, die weniger als 0,2 mg Thiamin/100 g enthalten. Die Schwankungsbreite der Thiamingehalte wird durch die Thiaminbestimmungsmethode (NIVEN und SMILEY (1943), KENDALL (1942)) und durch Produktions-, Bearbeitungs- und Lagerbedingungen der Nahrungsmittel verursacht. Am deutlichsten werden die Unterschiede bei den Getreideprodukten. Auch Milch kann je nach Bearbeitungsprozeß sehr unterschiedlichen Thiamingehalt aufweisen (KENDALL (1942), GOLDSMITH (1964)). Der Unterschied im Thiamingehalt der Kartoffel wird durch die Lagerbedingungen, durch Sortenverschiedenheit und Zubereitungsform stark beeinflußt.

Zur Sicherung der Thiaminversorgung wird in einigen Ländern den Nahrungsmitteln wie Mehl, Brot, Reis, Mais, Milch, Butter, Margarine, Teigwaren, Stärkemehl und Fruchtsäften Thiamin zugesetzt. Die Zielsetzungen für die Anreicherung mit Thiamin sind die Wiederherstellung des ursprünglichen Vitamingehaltes von Nahrungsmitteln, die Anreicherung über den ursprünglichen Wert von Grundnahrungsmitteln hinaus, um damit billig die Thiaminversorgung zu garantieren, ferner die Anreicherung, um ein Nahrungsmittel in Nährstoffgehalt auszugleichen zu gestalten und um in einem Nahrungsmittel einen stets gleich hohen level des Thiamingehalts zu erreichen (HARRIS (1959)). Die Meinungen, über Nutzen oder Schaden dieser Maßnahmen gehen auseinander. Eine Reihe von Autoren hält die Vitaminierung von Lebensmitteln für überflüssig (ASKEY (1960), GLATZEL (1963), GLATZEL (1967), Committee on Cereals (1958)). Der Gedanke der Anreicherung von Nahrungsmitteln mit Vitaminen sei nur auf biochemische Urteile zurückzuführen. Dabei wird sich auf Untersuchungen berufen, die gezeigt haben, daß vitaminisiertes Brot gegenüber nicht vitaminisiertem keine Überlegenheit zeigte (McCANCE und WIDOWSON (1954), AYKROYD et al. (1949), GOLDSMITH et al. (1950),

WILDER (1949)). Durch ausgewogene Ernährung sei der Vitaminbedarf billiger und besser zu decken, als durch teure Zusätze oder gar mit Medikamenten (ASKEY (1960)). Gefahren der Überdosierung könnten zudem durch die Vitaminierung erhöht werden. Die Überdosierung mit Thiamin scheint jedoch keine Gefahr zu bedeuten. Zwar wird von Leberschäden, Ganglienblockierung, anaphylaktischem Schock und auch Todesfällen bei hohen intravenösen Thiamindosen berichtet (ENGEL und PHILLIPS (1939), BERNDT (1965)), doch sind die Stimmen, die keine schädlichen Veränderungen durch hohe Thiamindosen feststellen konnten, überzeugender und zahlreicher (WILLIAMS et al. (1939 a), KATSURA et al. (1964), KIMURA et al. (1964), WILLIAMS et al. (1943 a), GOLDSMITH (1964), LANG (1963)). Im Tierversuch zeigten sich bei 50 facher Überdosierung noch keinerlei schädliche Auswirkungen und nur bei isolierter Überdosierung von Thiamin im Eiweißmangel trat Imbalanz (LANG (1966)) auf. Überdosierung durch Anreicherung der Nahrungsmittel dürfte auch deshalb ungefährlich sein, weil die Resorption von Thiamin durch den Darm begrenzt ist. (SAIKI et al. (1966), VENTURA und RINDI (1965), CAMPBELL und MORRISON (1963), MORRISON und CAMPBELL (1960), WILSON (1962), FRIEDEMANN et al. (1948)). Die Anreicherung kann unter gegebenen Umständen schnell eine Besserung des Gesundheitszustandes bringen (CREMER (1966)), wenn eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten durch Erziehungsmaßnahmen entweder zu teuer, oder zu langwierig ist (HARRIS (1959)).

4.1.2. Zusammensetzung und Zubereitung der Nahrung

Um sich ein Bild von der Thiaminversorgung einer Bevölkerungsgruppe machen zu können, lohnt es sich, deren Lebensmittelverbrauch genauer zu beleuchten. Dabei wird Aufschluß über Thiaminquellen, sowie über Nahrungsbestandteile, die den

Thiamingehalt günstig oder ungünstig beeinflussen, gewonnen. Der Thiaminbedarf steigt mit dem Anteil der kohlenhydratreichen Nahrungsmittel in der Kost. Im Experiment (ELSOM und MACHELLA (1941)) zeigte sich bei Versuchspersonen innerhalb einer Kost, die sie frei wählen konnten, eine lineare Beziehung zwischen der täglichen Protein- und Thiaminaufnahme. Das Verhältnis war bei hohen und niedrigen Proteinaufnahmen fast konstant. Positiv, jedoch von geringerem Ausmaß, war die Korrelation in der Aufnahme von Fett und Thiamin. Keine Korrelation schien zwischen Kohlenhydrat- und Thiaminaufnahme zu bestehen. Das würde heißen, daß bei überwiegenden Verzehr von Kohlenhydraten, der Thiaminbedarf nicht gedeckt werden kann, obwohl Kohlenhydrate den Bedarf erhöhen. In der BRD zeigt sich im Verzehr von thiaminreichen Nahrungsmitteln, wenn die thiaminreichen Nahrungsmitteln in der Reihenfolge des Verzehrs pro Kopf und Jahr angegeben werden, folgendes Bild für das Jahr 1967/68 (Verbraucherdienst (1970)):

110 kg Kartoffeln, 104 kg Trinkvollmilch, 70,5 kg Fleisch, davon 35,9 kg Schweinefleisch, 68,9 kg Getreideerzeugnisse, 62,9kg Gemüse, 14,6 kg Eier, 1,2 kg Hülsenfrüchte.

Wird die Deckung des Thiaminbedarfs durch diese Nahrungsmitteln in Prozent der Gesamtthiaminzufuhr, in einer Reihenfolge angegeben, so sieht diese für 1967/68 so aus (DGE (1969)):

Fleisch	= 39,1 %, davon Schweinefleisch 34,2 %
Kartoffeln	= 15 %
Gemüse	= 14,6 %
Getreideerzeugnisse	= 12,1 %
Trinkvollmilch	= 7,0 %
Eier	= 2,0 %
Hülsenfrüchte	= 0,8 %

Obwohl Kartoffeln mengenmäßig am meisten verzehrt werden, tragen sie nur zu 15 % zur Bedarfsdeckung bei. Am besten wird der Thiaminbedarf durch Schweinefleisch gedeckt. Gemüse trägt, obwohl mengenmäßig an 5. Stelle stehend, viel zur Bedarfsdeckung bei. Hülsenfrüchte, Eier und Trinkvollmilch decken, obwohl die beiden letzteren mengenmäßig gut vertreten sind, den Bedarf nur zu geringem Prozentsatz.

Die tierischen Nahrungsmittel decken insgesamt allein 48,1 % des gesamten Thiaminbedarfs und 42,5 % werden von den thiaminreichen, pflanzlichen Nahrungsmitteln (Getreideerzeugnisse, Gemüse, Kartoffeln, Hülsenfrüchte) beigetragen.

Das Beispiel aus der BRD kann insofern für die meisten europäischen Länder gelten, als in diesen Ländern ebenfalls Kartoffeln und Milch in erster Linie verzehrt werden, den dritten Platz belegen meistens Getreide und nicht wie in Deutschland das Fleisch (Statistical Bulletins Agricultural and Food Statistics (1952 - 1963)). Eine Ausnahme machen England und Ungarn, die Kartoffeln und Getreide an erster Stelle verzehren (Ministry of Agriculture Fisheries and Food (1967), DGE (1968)).

In den USA werden Getreideerzeugnisse am meisten verzehrt, dann folgen Fleisch und Eier, Früchte und Gemüse (U.S. Department of Agriculture (1955)).

Südamerika zeigt ein gemischtes Bild (FLORES et al. (1964), BENGUA (1950), ICNND (1964)). In Guatemala, Venezuela und Bolivien stehen Cerealien an erster Stelle im Verzehr. In Venezuela werden Gemüse und Früchte an zweiter und dritter Stelle verzehrt, gefolgt von Fleisch. In Guatemala stehen an zweiter Stelle Hülsenfrüchte und an dritter Stelle Früchte und Gemüse. In Bolivien besteht fast ein gleichhoher Verzehr von Gemüsen und Früchten und Getreiden. An dritter Stelle stehen Hülsenfrüchte. Fleisch und Milch werden nur in

Venezuela in nennenswerten Mengen verzehrt.

Brasilien zeigt ein völlig anderes Verzehrsmuster. An erster Stelle im Verzehr stehen Hülsenfrüchte, gefolgt von stärke-reichen Knollen und Wurzeln. Diese beiden Nahrungsmitteln machen fast 80 % des gesamten Verzehrs aus (ZOUAIN et al. (1961)).

In den afrikanischen Ländern werden hauptsächlich Cerealien und stärkereiche Wurzeln und Knollen verzehrt. Früchte, Hülsenfrüchte, Milch und Fleisch folgen erst in weitem Abstand (IVORY Coast, Service de la Statistique (1955 - 56), MUNOZ und BURROUGHS (1962), CANTRELLE und CAUSSE (1957 - 58)). Eine Ausnahme bildet Camerun, dort werden fast zu gleichen Anteilen Früchte und Gemüse, Hülsenfrüchte und Knollen verzehrt. Diese drei Nahrungsmittel betragen fast 90 % des gesamten Verzehrs (MASSEYEFF und CAMBON (1955)).

Im Nahen und Fernen Osten dominieren im Verzehr die Cerealien. Ein kleiner Anteil wird auch von Hülsenfrüchten, Gemüse und Früchten bestritten (Indian Council of Medical Research (1963), QUIOGUE und ISLAM (1962), QUIOGUE et al. (1963 a), QUIOGUE et al. (1963 b), SEN GUPTA und HEDAYAT (1962 - 65), ICNND (1963 b)). In Indien, Pakistan und im Iran wird praktisch überhaupt kein tierisches Eiweiß verzehrt (Indian Council of Medical Research (1963), QUIOGUE und ISLAM (1962), SEN GUPTA und HEDAYAT (1962 - 65)). Von den Cerealien steht an erster Stelle des Verzehrs der Reis (FAO/WHO (1967), CREMER (1966), GASSMANN (1964)). Bei den reisessenden Völkern ist es von außerordentlicher Bedeutung, daß der Reis während des Verarbeitungsprozesses so behandelt wird, daß möglichst viel an Vitaminen erhalten bleibt. Gerade bei diesen Völkern ist der nahrungsbedingte Thiaminmangel am deutlichsten erkennbar geworden und hat die schlimmsten Folgen gezeigt (COWGILL (1934), CREMER (1966)). Heute ist jedoch die Bevölkerung jedes Landes potentiell in

Gefahr, Thiaminmangel zu entwickeln, da durch vermehrt gereinigte und verfeinerte Lebensmittel und durch internationale Handels- und Verkehrsverflechtungen, oft aber durch - Entwicklungshilfe - das Verzehrsmuster so verändert werden kann, daß der Bedarf nicht mehr gedeckt wird. Ein Beispiel ist der Rückgang des Verzehrs an Getreideerzeugnissen, vor allem an Vollkornprodukten in der BRD und in anderen europäischen Ländern (KRAUT (1963), WIRTHS (1966a), FELDHEIM (1966), RITZEL (1968)). Glücklicherweise kann diese Verschiebung im Verzehrsmuster, in den Industrieländern durch den Verzehr anderer, thiaminreicher Nahrungsmittel ausgeglichen werden.

Genauso wie der technische Bearbeitungsprozeß von Nahrungsmitteln den Thiamingehalt beeinflussen kann, geschieht das auch bei der Zubereitung der Nahrung im Haushalt. NEYMARK und HELLSTRÖM (1966) berichten über Thiaminverluste bei verschiedenen Zubereitungsprozessen. Zubereitungsarten, die bei haushaltsüblichen Temperaturen nicht länger als 30 Minuten dauern, bringen im Durchschnitt nur unwesentliche Verluste. Die Verluste bei Fleisch, das eine wesentliche Thiaminquelle sein kann, betragen bei Kochen und Schmoren 70 - 74 %, beim Rösten 30 - 40 %, beim Braten 11 - 50 % und beim Braten auf dem Rost 14 - 40 %. Hoherhitztes Konservenfleisch hatte einen geringeren Thiamingehalt als hausgemachte Fleischgerichte.

Die Verluste beim Brotbacken liegen bei 20 - 30 %.

Konservengemüse war thiaminärmer als frisches. Bei tiefgefrorenem Gemüse trat das Thiamin besonders schnell in das Umgebungswasser über, so daß Gefriergemüse im Thiamingehalt nur dann dem frischen weitgehend nahe kam, wenn die Flüssigkeit mit verwendet wurde.

Der schnellere Thiaminverlust bei tiefgefrorenem Gemüse wird auf die verstärkte Zerstörung der Zellwand beim Auftauprozess zurückgeführt.

Nach amerikanischen Angaben lagen die Thiaminverluste bei keinem Nahrungsmittel und bei keiner Zubereitung höher als 35 v.H. (Food Nutrient losses in cooking (1954)).

LANG (1966) nennt 30 % Verluste für Thiamin bei der Zubereitung.

Durch Abfälle, die bei haushaltsüblicher Zubereitung entstehen, gehen nach WIRTHS (1962 a) 10 v.H. Thiamin verloren. Genau können die Verluste bei haushaltsüblicher Zubereitung nicht erfaßt werden, und dadurch sind Zahlen über die Thiaminversorgung, die auf Berechnung der verbrauchten Nahrungsmittel gewonnen wurden, nie mit der tatsächlichen Thiaminaufnahme gleichzusetzen. Selbst bei geringen Verlusten liegt die tatsächliche Thiaminversorgung immer unterhalb der errechneten Zufuhr aus dem Nahrungsverbrauch.

4.1.3. Thiaminzerstörende Faktoren

Durch verschiedene Nahrungssubstanzen und beim Zusammentreffen von Thiamin im Verdauungskanal mit dort lokalisierten Sekreten oder Mikroorganismen kann das Vitamin zerstört werden.

In rohem Fleisch, z.B. Karpfen, Hering, in Muskeln, Geweben, sowie in Farnen finden sich Thiaminasen, die das Thiaminmolekül zu einer vitaminunwirksamen Verbindung spalten (GOLD-SMITH (1964), SCHREIER (1956), SMITH et al. (1944), BERNDT (1965), SAUBERLICH (1967), CARPENTER et al. (1950), MILLS und QUARTERMANN (1963)). Bevölkerungsgruppen, die thiaminasehaltige Nahrungsmittel verzehren, z.B. in Japan können dadurch ihren Bedarf nicht ausreichend decken (BERNDT (1965)).

Auch der Zusatz von Fremdstoffen zu Nahrungsmitteln kann die Gefahr einer ungünstigen Wechselwirkung mit Thiamin in sich bergen. Es konnte gezeigt werden, daß Sulfit Thiamin in Nahrungsmitteln zerstört (MORGAN (1931), MORGAN et al. (1939), HERMUS et al. (1969)). Eine Zerstörung von Thiamin durch Sulfit scheint auch im Organismus stattzufinden (HÖTZEL (1961), 1962), LHUISSIER (1966), LHUISSIER et al. (1967)).

Die Beständigkeit des Thiamins ist im pH-Bereich von 1 - 3 am besten gegeben (WINDHEUSER et al. (1962)). Beim Zusatz von Backpulver zu Backwaren wird der günstige pH-Bereich verschoben, so daß der ursprüngliche Thiamingehalt vermindert wird (NEYMARK und HELLSTRÖM (1966)). Auch starke Anacidität führt zu einer Zerstörung von Thiamin im Gastro-Intestinal-Trakt (FIELD et al. (1940), BRUMMER und MARKKANEN (1960), COWGILL (1934)).

Als Folge verschiedener Erkrankungen am Gastro-Intestinal-Trakt können Dysbiosen entstehen, die zu einer schlechteren Ausnutzung des Nahrungsthiamins führen (HAENEL und BERNDT (1963)). Neben thiaminbildenden Mikroorganismen fanden sich im Kot von Menschen auch thiaminspaltende Mikroorganismen (HAYASHI (1957)). Durch Verabreichung von Antibiotika kann die Zerstörung von Thiamin durch diese Bakterien zurückge-
drängt werden (LIH und BAUMANN (1951), WAIBEL et al. (1953)).

4.1.4. Resorption

Durch mangelhafte Resorption kann unzureichende Deckung des Thiaminbedarfs verursacht werden.

Das sehr große und basische Thiaminmolekül (WILSON (1962), WOSTMANN und KNIGHT (1961)) wurde resorbiert, wenn es als Hydrochlorid oder Pyrophosphat gegeben wurde (KASPER (1966)). Über die Art und Weise der Resorption bestehen verschiedene Ansichten (s. dazu auch 2.). Es kann aber angenommen werden,

daß es sich um ein aktives Transportsystem handelt, das an der Zottenoberfläche (BERNDT und KUTSCHKE (1967)), in den proximalen Darmabschnitten (BEAN et al. (1951), WISEMAN (1964)) wirksam ist. Es wird angenommen, daß die grundlegende Voraussetzung für das aktive Transportsystem die Phosphorylierung ist (VENTURA und RINDI (1965)). Das Transportsystem funktioniert jedoch nicht unbegrenzt. Unter normalen Verhältnissen liegt die Resorptionsgrenze beim Menschen bei 2,5 - 5 mg/Einzeldosis (s. dazu auch 2.2.3.3.). Unter Verhältnissen, bei denen die Darmschleimhaut nicht voll funktions-tüchtig ist, kann die Resorption verschlechtert sein. Während einer cytostatischen Behandlung können Resorptionsstörungen auftreten, da infolge der Chemotherapie weniger reife Zellen an der Zottenoberfläche vorhanden sind (BERNDT und KUTSCHKE (1967), WISEMAN (1964)). Eine Herabsetzung der Resorptions-schranke zeigt sich auch bei einigen Dünndarmerkrankungen und der Sprue (BERNDT und KUTSCHKE (1967), GIRDWOOD (1956)) und bei Alkoholismus (TOMASULO et al. (1968)). In diesem Falle konnte mit lipoidlöslichen Thiaminderivaten z.B. mit TTFD (Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid) der Thiaminbedarf besser gedeckt werden. Die Verbindung wird rascher und in größeren Mengen aus dem Darm resorbiert, da sie durch Diffusion aufgenommen wird (BERNDT (1965), BERNDT und KUTSCHKE (1967), KIMURA et al. (1964), KATSURA et al. (1964), BERNDT und HILLER (1963), ABE (1963)). Ähnliche Wirkung zeigten auch andere Thiaminderivate, deren Resorption auf Diffusion beruht.

Die ersten lipoidlöslichen Thiaminderivate mit offenem Thiazolring wurden in Japan entwickelt (FUJIWARA et al. (1952), BERNDT (1965)). Neben TTFD zeigen noch Dithiopropylthiamin, Diacetylthiamin, Dibenzoylthiamin, Thiamintetrahydrofurfuryldisulfidhydrochlorid (BERNDT und HILLER (1963), WAGNER, K.H. und WAGNER, E. (1966)) eine gute Resorption. Bei TTFD wurde auch noch eine Resorption im Colon gefunden (KASPER (1966)).

Bei dem Verzehr von Quark zeigte sich eine geschützte und/oder bessere Resorption von Thiamin (BALIGA und RAJAGOPALAN (1962)). WATSON und YUDKIN (1959) nehmen außerdem an, daß Sorbit nicht nur die enterale Synthese von Thiamin begünstigt, sondern auch die Resorption selbst erleichtert. Auch Pektin zeigte eine günstige Wirkung auf die Resorption (NATH und MEGHAL (1961)).

Die Resorption von Thiamin, das von thiaminbildenden Bakterien im Darm geliefert wird, kann schlecht gemessen werden, da auch gleichzeitig thiaminverbrauchende Bakterien anzutreffen sind (KASPER (1966)) (s. dazu auch 4.1.3.).

Obwohl im Intestinal-Trakt beträchtliche Mengen an Thiamin, das von den dort lebenden Mikroorganismen geliefert wird, vorzufinden sind (LEONG (1937), NAJJAR und HOLT (1943), YUDKIN (1963), KIRK und CHIEFFI (1951), SCHENDEL und JOHNSON (1954)) und auch einige Nahrungssubstanzen, wie z.B. Sorbit, die Thiaminsynthese begünstigen (MORGAN und YUDKIN (1957, 1959 b), HÖTZEL (1961)), tragen die intestinalen Mikroorganismen nur wenig zur Thiaminversorgung des Menschen bei (HAENEL (1964), BERNDT (1965), ALEXANDER und LANDWEHR (1946 a), STEARNS et al. (1958), PEPPLER et al. (1960), ABDEL-SALAAM und LEONG (1938)), da das Thiamin erst in den Darmabschnitten gebildet wird, in denen die Resorption nicht mehr möglich ist.

4.1.5. Stoffwechselstörungen, Krankheiten und Pharmaka

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß Stoffwechselstörungen, Krankheiten verschiedener Art und die Verabreichung von Pharmaka dazu beitragen können, daß der Thiaminbedarf nicht ausreichend gedeckt werden kann (s. dazu auch 3.2.2., 3.2.6., 3.2.7.).

4.1.6. Ökonomische Einflüsse

Wie aus 4.1.1. hervorgeht, gehören die wichtigsten Thiamin-träger teilweise zu den Grundnahrungsmitteln, wie Getreide, Kartoffeln, oder Hülsenfrüchte. Eine Reihe von thiaminreichen Nahrungsmitteln läßt sich aber auch in die Gruppe der teuren Nahrungsmittel einreihen. In beiden Fällen ist die Thiaminversorgung auf bestimmte Weise mit der ökonomischen Situation verbunden.

Ausschlaggebend für die Nachfrage ist das Einkommen, sind die Preise und die Kaufkraft. Das Einkommen wird von der allgemeinen wirtschaftlichen Lage des Landes, aber auch von der Haushaltsgröße, sowie der Einkommensverteilung her bestimmt (DGE (1969), Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (1967)).

In ökonomisch schlechter gestellten Familien werden vorwiegend billige Grundnahrungsmittel nachgefragt, während in den höheren Einkommensgruppen die Nachfrage nicht mehr allein von ökonomische Zwängen her bestimmt wird. Die Nachfrage nach bestimmten Nahrungsmitteln reagiert auf Veränderungen des Einkommens und der Preise. Bei niedrigen Einkommen erfolgt bei Einkommenssteigerung zunächst eine erhöhte Nachfrage nach Grundnahrungsmitteln, in den höheren Einkommensgruppen werden verstärkt qualitative hochwertige, bearbeitete Produkte verlangt. Die Aufmerksamkeit gilt zunächst den Einkommensgruppen, denen der größte Teil der Bevölkerung angehört. Meist sind das die mittleren und unteren Gruppen, die in der Hauptsache auf den Verzehr von landesüblichen Grundnahrungsmitteln angewiesen sind. Aus Statistiken läßt sich ablesen, daß mit steigendem Einkommen auch die Thiaminversorgung gebessert werden kann (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (1967), DGE (1969), FAO/WHO (1967)). Der Effekt läßt sich aber nicht mehr feststellen, sobald eine

Sättigung der Nachfrage nahezu erreicht ist. Solange der Verzehr von thiaminhaltigen Grundnahrungsmitteln noch gewährleistet ist, scheint das einen gewissen Schutz gegen Mangelkrankheiten zu bieten. In Vergleichen zeigten sich Gruppen mit höherem finanziellen Aufwand, schlechter mit Thiamin versorgt, als solche, die finanziell weniger gut gestellt waren (KERRY et al. (1968), WIRTHS (1966 a)).

Es sieht so aus, als sei die Thiaminversorgung ganz besonders schlecht, wenn billige Nahrungsmittel unglücklicherweise thiaminarm sind, oder durch angestammte oder neuerworbene Bearbeitungs- und Zubereitungsverfahren, thiaminarm gemacht wurden. Die höheren Einkommensgruppen können frei wählen. Die Möglichkeit der freien Wahl schließt jedoch nicht unbedingt auch die richtige Wahl ein.

4.1.7. Sozio-kulturelle Einflüsse

Die Ergebnisse von ELSOM und MACHELLA (1941) haben eindeutig gezeigt, daß die Nahrungswahl nur zufällig mit ernährungsphysiologischen Anforderungen übereinstimmt. Andere Normen als die der richtigen Ernährung müssen stärker sein. Es mag wohl auch die geschmackliche Komponente hinzukommen, doch scheint mir das eine sekundäre Erscheinung zu sein. Nahrungswahl gehört mit zum gesamten Verhalten einer Gruppe (GROSS und CRANDALL (1963)). Was verzehrt wird, wird vom Standard bestimmt. Standards sind von Gruppe zu Gruppe verschieden und basieren letztlich auf deren Wertvorstellungen, ohne, daß sich die Glieder der Gruppe dessen bewußt sind. Die Standards repräsentieren die Sitten und Traditionen der entsprechenden Gruppe über lange Zeiträume hin, selbst wenn sie ihren Sinn verloren haben (GROSS und CRANDALL (1963)).

GROSS und CRANDALL (1963) definieren den Begriff Standard wie folgt: "Sie (die Standards) sind Vorstellungen darüber, was lebensnotwendig ist und unbedingt vorhanden sein muß, um das Leben erträglich zu machen. Werden die Standards erreicht, so löst das Zufriedenheit aus, fehlen sie, so führt das zu Unbehagen, und Unzufriedenheit". KYRK (1933) definiert den Begriff so: "Lebensstandard ist das, was in den Wünschen und Vorstellungen der Menschen als so notwendig erscheint, daß sie es zuerst zu sichern versuchen und erst ganz zuletzt aufgeben". Der Standard ist der sichtbare und vollziehbare Teil eines Wertes, den die Gruppe allgemein anerkennt. Die Werte, die normativ sind, werden von Weltanschauung und Religion her bestimmt. Da es viele Weltanschauungen gibt, kann man auch eine Vielzahl von Werten finden. Den Standard richtige Ernährung scheint es nicht zu geben, er ist vermutlich in andere Standards integriert. Von daher können sich zahlreiche Ernährungsfehler erklären lassen. Ob unzureichende Thiaminzufuhr tatsächlich von den naturgegebenen Bedingungen verursacht wird, erscheint mir zweifelhaft. Es ist eher möglich, daß sich der Mensch die Grenzen selbst setzt. Doch ist das eine Definitionsfrage genauso wie die Fragen, wann Thiaminmangel objektiv feststellbar ist, und wo der optimale Bedarf zu liegen habe.

Die Thiaminversorgung wird von vielen Faktoren her beeinflusst, die insgesamt die Höhe der Bedarfsdeckung bestimmen. Einige dieser Faktoren sind heutzutage in den Griff zu bekommen. Am schwierigsten wird es sein, den Menschen selbst zu entsprechenden Verhaltensweisen zu veranlassen.

4.2. Die Thiaminversorgung in einigen Ländern

Einige Beispiele können aufzeigen, wie die Thiaminversorgung in verschiedenen Ländern beurteilt wird. Am höchsten liegt die Bedarfsdeckung in Europa und in den USA.

In Europa liegt die durchschnittliche Bedarfsdeckung bei 0,4 - 0,6 mg Thiamin/1000 Kalorien (FAO/WHO (1967), Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (1967), De Voeding in Nederland (1960), DGE (1968), KRAUT (1963), WIRTHS (1962 b), RITZEL (1968), GLATZEL (1963, 1967), DGE (1969)).

In England ist ein leichter Anstieg der Bedarfsdeckung seit 1956 von 0,5 auf 0,61 mg Thiamin/1000 Kalorien zu verzeichnen. Gleichzeitig findet sich ein Anstieg im Verzehr von Fleisch und Milchprodukten (Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (1967)). In der BRD dagegen ist die Versorgung in dem selben Zeitraum leicht abgesunken (DGE (1969)) und lag 1967/68 bei 0,5 mg Thiamin/1000 Kalorien. 1963 fand KRAUT, daß der durchschnittliche Bedarf in Deutschland zu 10 % über die Empfehlungen hinaus gedeckt ist. Auf Grund von Berechnungen des Thiaminverbrauchs sollen 70 - 100 % des empfohlenen Bedarfs gedeckt sein (KRAUT (1959), BRAMSEL (1963)). Die Versorgung von Schulkindern ist nach WIRTHS (1966 b) in 80 % der Fälle niedriger als die Empfehlungen vorsehen. Das trifft auch bei italienischen Kindern zu (DGE (1968)). Auch bei älteren Menschen soll die Thiaminversorgung schlechter sein (BERNDT und HILLER (1963)).

In der Schweiz und Ungarn fanden sich saisonale Schwankungen in der Thiaminversorgung (RITZEL (1968), DGE (1968)).

In den USA liegt die durchschnittliche Thiaminversorgung bei 0,48 mg Thiamin/1000 Kalorien (FAO/WHO (1967)). Die verhältnismäßig niedrige Durchschnittszahl schließt auch Gruppen ein, die weit unter der optimalen Versorgung liegen. Aufgrund der Bestimmung von Harnthiamin zeigten sich annähernd 10 % von untersuchten Bevölkerungsgruppen unterhalb der von ICNND (1963 a) angegebenen, akzeptablen Grenze, also weniger als

65 mcg Thiamin/g Kreatinin (FERNANDEZ et al. (1965, 1966, 1967 a und b), ICNND Alaska (1959), ICNND Blackfeet (1961 a), ICNND Belknap (1961 b), HODGES und KREHL (1965)). 20 % einer Gruppe lagen wesentlich unterhalb von 65 mcg/g Kreatinin oder sogar nur bei 27 mcg/g Kreatinin (PLOUGH et al. (1964)).

41 - 50 % von einer Gruppe älterer Menschen waren sehr schlecht versorgt (DIBLLE et al. (1967), BRIN et al. (1965), BRIN et al. (1964)), und 36 % einer Gruppe von farbigen Arbeitern waren ebenfalls schlecht versorgt (THIELE et al. (1968)).

Mit Hilfe der Transketolaseaktivitätsmessung und Bestimmungen des Harnthiamins zeigten 52 % von 33 untersuchten, schwangeren Frauen Unterversorgung (TRIPATHY (1968)). Ernährungsanamnesen von Kindern in den ersten 5 Lebensjahren zeigten, daß die Thiaminversorgung während der ersten 15 Monate ständig anstieg, dann ein Plateau erreichte und ab dem 3. Lebensjahr wieder anstieg. Die durchschnittliche mittlere Aufnahme lag knapp über den Empfehlungen des Nutrition Research Council (Beal (1955)).

In der bekannten Neufundlandstudie zeigte sich als Ergebnis aus Verzehrsberechnungen, daß die Versorgung um 0,49 mg unter der empfohlenen Menge lag (ADAMSON et al. (1945)).

Die Thiaminaufnahme in Lateinamerika schwankte von 0,3 - 0,8 mg Thiamin/1000 Kalorien (FAO/WHO (1967)). Die Schwankungen sind durch die unterschiedliche Versorgung von Gruppen bedingt. Im Nahen Osten wird eine Thiaminversorgung von 0,42 - 1,0 mg Thiamin/1000 Kalorien und in Afrika von 0,21 - 1,0 mg Thiamin/1000 Kalorien angegeben (FAO/WHO (1967)). Die schlechteste Versorgung findet sich im Fernen Osten mit 0,23 - 0,48 mg Thiamin/1000 Kalorien.

Alle angegebenen Zahlen über die Versorgung in den einzelnen Erdteilen sind Durchschnittswerte, die an verschiedenen Kollektiven ermittelt wurden, und sagen natürlich nichts aus über die Versorgung von besonders gefährdeten Gruppen, wie

das am Beispiel der USA aufgezeigt wurde. Auch andere Autoren bestätigen den Sachverhalt (KRAUT (1963), WIRTHS (1962)). Bei niedrigen Durchschnittswerten sind die Gruppen, die besonders gefährdet sind, z.B. Schwangere, Säuglinge, Kinder und alte Menschen, sicher unterversorgt. Die Zahlen sagen ebenfalls nichts aus über die Höhe der Verluste, die bei Bearbeitung, Zubereitung und Verdauung der Nahrung entstehen. Bei einer Gegenüberstellung des Soll-Verbrauchs mit dem Ist-Verbrauch, ist es wünschenswert, daß der Ist-Verbrauch etwas über dem Soll-Verbrauch liegt. Eine indische Empfehlung sagt, daß der Ist-Verbrauch um 25 % höher als der Soll-Verbrauch (SWANINATHAM und BHAGAWAN (1969)) liegen soll. Es wird damit gerechnet, daß ein höherer Ist-Verbrauch für Zubereitung und Verarbeitung der Lebensmittel, sowie für Abfälle beansprucht wird. Das deckt sich annähernd mit den Angaben, die WIRTHS (1962 a) und LANG (1966), sowie NEYMARK und HELLSTRÖM (1966) für Abfälle und Verluste angeben.

Weiter ist zu beachten, daß die Angaben darüber, wie hoch die Thiaminversorgung ist, anhand von verschiedenen Kriterien gemacht worden sind. Mit der Messung der Harnausscheidung werden andere Werte ermittelt, als mit der Messung der Transketolaseaktivität. Farbige Arbeiter waren auf der Basis der Thiamin-Harnexkretion zu 37,7 % unterversorgt, auf der Basis des TTP-Effektes zu 29,5 % und auf der Basis der Hexosebildung nur zu 22,1 % (THIELE et al. (1968)). Bei einem Vergleich von Studenten und Schulkindern zeigte sich jedoch mit der Messung der Transketolaseaktivität ein größerer Prozentsatz mangelhaft versorgt, als mit Hilfe der Thiamin-Harnexkretion (PEARSON (1962 a), MYERS et al. (1968), DIBBLE et al. (1965), MORSE et al. (1965)).

Wird auf der Basis der Harnexkretion eine Untersuchung ausgewertet, so muß festgestellt werden, welche Höhe der Ausscheidung als optimal angesehen wird. Im Neufundland-Survey

wurden die Angaben von WILLIAMS et al. zugrunde gelegt. Danach sind 50 mcg/1 g Kreatinin ein Zeichen für Mangel (ADAMSON et al. (1945)). BERNDT und HILLER (1963) berichten, daß bei der von WILLIAMS angegebenen, optimalen Höhe der Ausscheidung nur 12 von 83 Patienten unterversorgt waren. Sobald aber 100 mcg als untere Grenze angesehen wurden, waren 35 von 83 Patienten schlecht versorgt. WILLIAMS et al. (1943 b) halten die Beurteilung der Thiaminversorgung aufgrund von Berechnungen aus dem Verzehr für völlig ungeeignet.

Ob die Thiaminversorgung letztlich gut oder schlecht ist, hängt von der Methode und dem Kriterium ab, das zur Ermittlung des Thiaminstatus eingesetzt wurde. Von daher lassen sich viele Unterschiede in den Angaben erklären.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Bedarfsempfehlung, auf die der Grad der Versorgung bezogen wird, ausschlaggebend ist. Wenn der Bedarf zu 70 - 100 % nach den Empfehlungen der DGE gedeckt ist, dann ist er es zu 100 % nach den RDA-Empfehlungen (KRAUT (1959), GLATZEL (1963)). Die Beurteilung des Thiaminstatus von Schülern ergibt einen Versorgungsdefizit von 14 %, wenn 1 mcg Thiamin/Nicht-Fett-Kalorien zugrundegelegt wird. Dieselben Schüler sind aber zu 30 % überversorgt, wenn die Empfehlungen der RDA oder der Niederlande die Basis bilden (GRAEFE (1968)).

Auf dem Hintergrund der Betrachtungen über die Beurteilung der Thiaminversorgungslage ist es verständlich, daß es Stimmen gibt, die einen Thiaminmangel nicht anerkennen (GLATZEL (1963, 1967)) und solche, die feststellen, daß nur ein relativ geringer Prozentsatz von untersuchten Kollektiven so versorgt ist, daß es den Empfehlungen entspricht (AEBI (1963), WIRTHS (1962 a), KRAUT (1963), RITZEL (1968)). Trotz der Verständigungsschwierigkeiten kann gesagt werden, daß einseitige, kohlenhydratreiche Kost eher zu Hypovitaminosen führt (GASS-

MANN (1964), HOLT (1944)), als eine gut gemischte Kost. Aufgrund der allgemein bekannten Tatsache, daß in den Entwicklungsländern der ökonomische Status niedrig ist, kann einseitige, kohlenhydratreiche Kost und damit der Thiaminmangel in eine Beziehung gebracht werden.

In den zivilisierten Ländern sind Hypovitaminosen aufgrund von Verzehrsänderungen möglich (BERNDT und HILLER (1963)), jedoch ist es fraglich, ob es wirklich zu einem Mangel kommt und nicht durch die reiche Mischung der Kost ein Ausgleich geschaffen wird (FELDHEIM (1966)). Das zeigt auch der Vergleich England - Bundesrepublik Deutschland. Beide Länder zeigen bei ähnlichen Veränderungen unterschiedliche Entwicklungen in der Thiaminversorgung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit ist der Frage nachgegangen worden, wie hoch der Bedarf des Menschen an Thiamin, also einem Nährstoff, der bis heute noch nicht bilanziert werden kann, liegen soll.

Die Beantwortung der Frage erwies sich als schwierig, weil in den zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Experimenten verschiedene Bestimmungsmethoden für Thiamin und Thiaminpyrophosphat, verschiedene Versuchsanordnungen und vor allem verschiedene Kriterien zur Beurteilung der Thiaminversorgungslage angewendet wurden. Deshalb mußten die Bestimmungsmethoden und die Kriterien zur Ermittlung der Versorgungslage beschrieben, zusammengefaßt und kritisch diskutiert werden.

Zu Beginn der Bedarfsforschung wurden vorwiegend klinische und physiologische Kriterien zur Ermittlung des Bedarfs herangezogen, die die Versorgungslage weniger scharf widerspiegeln konnten. Parallel zur Entwicklung neuer Methoden, speziell der Messung von Enzymaktivitäten, konnte eine steigende Tendenz in den Bedarfsangaben beobachtet werden.

Die Höhe des Thiaminbedarfs, ermittelt an Hand verschiedener Kriterien, wird in der Literatur uneinheitlich angegeben.

Thiamingaben, bei denen der Bedarf nicht gedeckt war, lagen in der Größenordnung von 0,08 - 0,45 mg Thiamin/1000 Kalorien, wobei der Schwerpunkt der Angaben bei 0,2 mg/1000 Kalorien lag.

Bei Thiamingaben von 0,13 - 0,59 mg Thiamin/1000 Kalorien war der Bedarf gerade eben gedeckt. In diesem Falle wird von Minimalbedarf gesprochen. Der Schwerpunkt der Angaben lag zwischen 0,3 - 0,4 mg Thiamin/1000 Kalorien.

Keinerlei Verbesserung des Leistungs- und Gesundheitszustandes konnte bei Thiamingaben zwischen 0,44 - 1,20 mg Thiamin/1000 Kalorien erreicht werden. In diesem Bereich wird von Optimalbedarf gesprochen.

Die Festlegung des Thiaminbedarfs in den einzelnen Ländern ist nicht nur von den experimentell ermittelten Bedarfszahlen abhängig. Teilweise werden noch Sicherheitszuschläge in verschiedener Höhe hinzugefügt. Sicherheitszuschläge werden gemacht, um individuelle Eigenschaften, die demographische Gliederung der Bevölkerung, deren Umweltbedingungen und Gesundheitszustand zu berücksichtigen. In den Sicherheitszuschlägen spiegelt sich auch die Meinung der verantwortlichen Gremien darüber wieder, wo sie die Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit ziehen wollen.

Die Bedarfsempfehlungen der Länder reichen von 0,3 - 0,8 mg Thiamin/1000 Kalorien. Der Schwerpunkt der Empfehlungen liegt bei 0,5 mg Thiamin/1000 Kalorien.

Bei der Untersuchung der Frage, in welcher Höhe die Bedarfsdeckung bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen erreicht wird, zeigte sich, daß Angaben hierzu nie losgelöst von der zu Grunde gelegten Bedarfsempfehlung und von den Kriterien, an Hand derer die Versorgungslage ermittelt wurde, gesehen werden können.

In den europäischen Industrieländern liegt die Bedarfsdeckung zwischen 0,4 - 0,6 mg Thiamin/1000 Kalorien, in den USA bei 0,48 mg Thiamin/1000 Kalorien. In den Entwicklungsländern Südamerikas, Afrikas und Asiens hängt die Bedarfsdeckung stark von der Zugehörigkeit zu bestimmten Bevölkerungsgruppen ab. Die Mehrzahl der Bevölkerung in diesen Ländern ist jedoch unzureichend versorgt. Am niedrigsten liegt die Bedarfsdeckung im fernen Osten mit 0,23 - 0,48 mg Thiamin/1000 Kalorien. Heute ist die Bevölkerung eines jeden Landes

der Erde potentiell in Gefahr, einen Thiaminmangel zu entwickeln. Das hat mehrere Ursachen. Es werden zunehmend gereinigte und verfeinerte Lebensmittel verwendet. Internationale Handels- und Verkehrsverflechtungen können das Verzehrsmuster schnell und grundlegend ändern. Bei Lagerung, Konservierung und Zubereitung von Lebensmitteln entstehen häufig große Verluste.

Bei den Zahlen über die Bedarfsdeckung ist zu berücksichtigen, daß es sich überwiegend um errechnete Werte aus Verbrauchsstatistiken handelt. Exogene oder endogene Ursachen, die näher beschrieben worden sind, können dazu beitragen, daß in Wirklichkeit dem Organismus noch weniger Thiamin zur Verfügung steht.

Die Untersuchungen zur Erforschung des Thiaminbedarfs sind in der Mehrzahl ältere Arbeiten, denen weniger scharfe Untersuchungskriterien zu Grunde liegen. Um größere Klarheit über den Bedarf des Menschen von heute zu gewinnen, sollte überlegt werden, ob nicht noch mehr Untersuchungen größeren Umfangs an geeigneten Bevölkerungsgruppen durchgeführt werden sollen, bei denen verschiedene Kriterien, z.B. die Messung von Enzymaktivitäten, der Gesundheitszustand und die zur Verfügung stehenden Nahrungsquellen miteinander korreliert werden.

Zu den Schwierigkeiten bei Versuchen am Menschen gehört es, daß psychische Faktoren bei Versuchspersonen und Experimentatoren die Ergebnisse erheblich verfälschen können. Andererseits ist es auch problematisch, Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen zu übertragen. Auf der Suche nach einem objektiven Kriterium, das Fehlerquellen weitgehend ausschaltet, scheint mit der Bestimmung der Transketolaseaktivität der bis heute beste Weg zur Früherkennung des Thiaminmangels gefunden zu sein. Klinische Symptome treten in diesem Frühstadium noch nicht auf. Eine Reihe von Klinikern stellen aus

diesem Grunde die Frage, ob dann schon von Thiaminmangel die Rede sein kann. Wenn aber mit einer Methode der Mangel sehr früh erkannt werden kann, so sollte diese Möglichkeit auch ausgeschöpft werden. Die Bedarfsempfehlungen auf Grund der Bestimmung der Transketolaseaktivität liegen bei 0,6 - 0,8 mg Thiamin/1000 Kalorien, also etwas höher als die meisten Länderempfehlungen.

Toxische Nebenwirkungen durch höhere, oral verabreichte Thiamindosen konnten nicht beobachtet werden.

Solange es Schwierigkeiten bereitet, die Grenze zwischen Mangel und ausreichender Versorgung genau zu ziehen, sollte die Bedarfsempfehlung eher über, als bei dem Minimalbedarf liegen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ABE, T.: Jap. Arch. int. Med. 10, 395 (1963)
- ABE, T.: J. Vitaminology 15, 339-340 (1969)
- ABDEL-SALAAM, A. u. P.C. LEONG: Biochem. J. 32, 958-963 (1938)
- AEBI, H.: Mitt. Lebensmittelunters. Hyg. 54, 230-258 (1963)
- AEBI, H.: Wiss. Veröff. Dt. Ges. Ernähr., Klin. Ernähr.-
Lehre, Darmstadt 13, 24-39 (1964)
- ADAMSON, J.D., N. JOLLIFFE, H.D. KRUSE, O.H. LOWRY, P.E. MOORE,
B.S. PLATT, W.H. SEBRELL, J.W. TICE,
T.F. TISDAK u. R.M. WILDER: Canad. Med.
Ass. J. 52, 227 (1945)
- ALEXANDER, L.: Amer. J. Path. 16, 61 (1940)
- ALEXANDER, B. u. G. LANDWEHR: J. Clin. Invest. 25, 287-293
(1946 a)
- ALEXANDER, B., G. LANDWEHR u. F. MITCHELL: J. Clin. Invest.
25, 294-303 (1946 b)
- ALLIBONE, E.C. u. E. FINCH: Arch. Disease Childhood 20, 169
(1945)
- ALVAREZ, W.C., F. PILCHER, M.A. FOLEY, A. MAYER u. A.E. OSTER-
BERG: Amer. J. Digest. Diseases Nutr.
3, 102 (1936)
- ANDREWS, D.L.: Philippine J. Sci., Sect. B. 7, 67 (1912)
- APPLEDORF, H. u. S.R. TANNENBAUM: J. Nutr. 92, 267 (1967)
- APPLEDORF, H., P.M. NEWBERNE u. S.R. TANNENBAUM: J. Nutr.
97, 271 (1969)
- APTEKAR, S.J.: Vopr. pitan., Moskva 13, 25 (1954)
- ARNOLD, A. u. C.A. ELVEHJEM: Amer. J. Physiol. 125, 289 (1939)
- ARNOLD, A. u. C.A. ELVEHJEM: Amer. J. Physiol. 126, 289 (1940)
- ASKEY, E.V.: J. Amer. Med. Ass. 174, 1332 (1960)
- ATKIN, L. u. A.S. SCHULTZ: J. Biol. Chem. 129, 471 (1939)
- AXELROD, A.E. u. S. HOPPER: J. Nutr. 72, 325 (1960)
- AYKROYD, W.R., N. JOLLIFFE, O.H. LOWRY, P.E. MOORE, W.H. SE-
BRELL, R.E. SHANK, F.F. TISDALL, R.M.
WILDER u. F.C. ZAMECNIK: Canad. Med. Ass.
J. 60, 1 (1949)
- BABADZANJAN, M.G., V.R. KALYN, S.A. KOSENKO u. E.I. KOSTINA:
Vopr. pitan., Moskva 19, 18 (1960)
- BAKER, A.Z. u. M.D. WRIGHT: Proc. Roy Soc. Med. 29, 1145
(1936)

- BAKER, A.Z., M.D. WRIGHT u. J.C. DRUMMOND: J. Soc. Chem. Ind. 56, 191-4 (1937)
- BAKER, H., O. FRANK, H. ZIFFER, S. GOLDFARB, C.M. LEEVY u. H. SOBOTKA: Amer. J. Clin. Nutr. 14, 1 (1964)
- BAKER, H., O. FRANK, I.I. FENNELLY u. C.M. LEEVY: Amer. J. Clin. Nutr. 14, 197 (1965)
- BAKWIN, H.: J. Pediatr. 59, 154 (1961)
- BALAGHI, M. in: Thesis, Vanderbilt University (1965)
- BALAGHI, M. u. W.N. PEARSON: J. Nutr. 90, 161 (1966)
- BALIGA, B.R. u. R. RAJAGOPALAN: J. Sci. Ind. Res. (New Delhi) 21, 329-31 (1962)
- BANERJI, G.G. u. L.J. HARRIS: Biochem. J. 33, 1346 (1939)
- BANERJI, G.G.: Biochem. J. 34, 1329 (1940)
- BANERJI, G.G., u. J. YUDKIN: Biochem. J. 36, 530 (1942)
- BANG, H.O.: Acta med. Scand. 38, 122 (1945)
- BARBOKA, C.J., E.E. FOLTZ u. A.C. IVY: J. Amer. Med. Ass. 122, 717 (1943)
- BARNABEI, O. u. L. WILDEMAN: Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chem. 1, 325 (1961)
- BARRON, E.S.G., J.M. GOLDINGER, M.A. LIPTON u. C.M. LYMAN: J. Biol. Chem. 141, 975 (1941)
- BEAL, V.A.: J. Nutr. 57, 183 (1955)
- BEAN, W.B., R.W. VILTER u. M.A. BLANKENHORN: J. Amer. Med. Ass. 140, 872 (1949)
- BEAN, W.B., M. FRANKLIN, J.F. EMBICK u. K. DAUM: J. clin. Invest. 30, 263-273 (1951)
- BENEVENGA, N.J., R.L. BALDWIN, M. RONNING u. A.L. BLACK: J. Nutr. 91, 63-68 (1967)
- BENGOA, J.M.: Cuaderno 7, Serie de Publicaciones del Instituto Nacional de Nutricion, Caracas (1950)
- BENSON, R.A., C.M. WITZBERGER u. L.B. SLOBODY: J. Pediatr. 18, 617 (1941)
- BENSON, R.A., C.M. WITZBERGER, L.B. SLOBODY u. L. LEWIS: J. Pediatr. 20, 454 (1942 a)
- BENSON, R.A., C.M. WITZBERGER, L.B. SLOBODY u. L. LEWIS: J. Pediatr. 21, 659 (1942 b)
- BENSON, R.A., M. WITZBERGER u. L.B. SLOBODY: J. Pediatr. 22, 43 (1943)

- BERNDT, H.: Münch. med. Wschr. 107, 39, 1884-1888 (1965)
- BERNDT, H. u. J. HILLER: Med. Klin. 58, 1876 (1963)
- BERNDT, H. u. J. KUTSCHKE: Klin. Wschr. 45, 845-847 (1967)
- BESSAU, G.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 49, 11 (1937 a)
- BESSAU, G.: Mschr. Kinderhk. 68, 297 (1937 b)
- BHUVANESWARAN, C. u. A. SREENIVASAN: Ann. N.Y. Acad. Sc. 98, 542 (1962)
- BICKNELL, F. u. F. PRESCOTT: The Vitamins in Medicine. W. Heinemann, London (1948)
- BIRCH, T.W. u. L.J. HARRIS: Biochem. J. 28, 603 (1934)
- BITSCH-HÖLSCHER, J., E. PEPPLER u. G. WILMES: Proc. Seventh Int. Congr. Nutrit. Hamburg 5, 513 (1966)
- BITSCH, J., K. SCHIELE, E. KUNSEMÜLLER, I. BENTHIEN u. D. BECKMANN: Internat. Zschr. Vitaminforsch. 39, 384-400 (1969)
- BITTER, R.A., C.J. GUBLER u. R.W. HENINGER: J. Nutr. 98, 147 (1969)
- BLANCHEAR, M.C. u. E. CAMERON: J. Nutr. 35, 391 (1948)
- BOEK, J.K.: Amer. J. Clin. Nutr. 4, 239-249 (1956)
- BOM, F. u. K.Y. BOM: Acta psychiatr. neurol. 28, 97 (1953)
- BORSON, H.J.: Ann. Int. Med. 14, 1 (1940)
- BORZOOK, H., E.R. BUCHMAN, J.B. HATCHMAN, D.M. YOST u. E. McMILLAN: Proc. nat. Acad. Sc. 26, 412 (1940)
- BOULLIN, D.J.: Brit. J. Nutr. 15, 577 (1961)
- BOUMAN, J.: J. Acta physiol. pharmacol. neerl. 2, 94-99 (1951)
- BOYDEN, R.E. u. S.E. ERIKSON: Amer. J. Clin. Nutr. 19, 398 (1966)
- BRAGINSKIY, B.M.: Probl. of the Physiol. and Pathol. of the High Mt., January, 30-43 (1966)
- BRAMSEL, W.: Nutr. et Dieta 5, 120-132 (1963)
- BRAUNSTEIN, A.E.: Advances Protein Chem. 3, 1 (1947)
- BRESLOW, R.: Ciba Foundation Study Group No. 11, S. 65 I.D.A. Churchill LTD, London (1961)
- BRIN, M.: Fed. Proc. 20, 228 (1961)
- BRIN, M.: Ann. N.Y., Acad. Sc. 98, 528 (1962 a)
- BRIN, M.: J. Nutr. 78, 179 (1962 b)
- BRIN, M.: Amer. J. Clin. Nutr. 12, 107 (1963)
- BRIN, M.: J. Amer. Med. ASS. 187, 762-766 (1964 a)

- BRIN, M.: Toxicol. appl. Pharmacol. 6, 454 (1964 b)
- BRIN, M.: J. Nutr. 86, 319 (1965)
- BRIN, M. in: Newer Methods of Nutritional Biochemistry, Academic Press, New York, London 3, 407-445 (1967)
- BRIN, M., S.S. SHOHET u. C.S. DAVIDSON: J. Biol. Chem. 230, 319-326 (1958 a)
- BRIN, M. u. R.H. YONEMOTO: J. biol. Chem. 230, 307 (1958 b)
- BRIN, M., M. TAI, A.S. OSTASHEVER u. H. KALINSKY: J. Nutr. 71, 273 (1960)
- BRIN, M., M. TAI, A.S. OSTASHEVER u. H. KALINSKY: J. Nutr. 75, 29 (1961)
- BRIN, M., S.H. SCHWARZBERG u. D. ARTHUR-DAVIES: J. Amer. Geriat. Soc. 12, 493 (1964)
- BRIN, M., M.V. DIBBLE, A. PEEL, E. McMULLEN, A. BOURQUIN u. N. CHEN: Amer. J. Clin. Nutr. 17, 240 (1965)
- British Medical Association: Report of the Committee on Nutrition, London (1950)
- BRO-RASMUSSEN, F.: Nutr. Abstr. 28, 1 (1958 a)
- BRO-RASMUSSEN, F.: Nutr. Abstr. 28, 369 (1958 b)
- BROWN, M.L. u. C.H. SNODGRASS: J. Nutr. 87, 353 (1965)
- BRUM, V.C.: J. Nutr. 91, 399 (1967)
- BRUMMER, P. u. T.K. MARKKANEN: Acta med. Scand. 166, 75 (1960)
- BRUNS, F.H., E. DÜNWALD, E. NOLTMANN: Biochem. Zschr. 330, 497 (1958)
- BUCKLE, R.M.: Metab. Clin. Exptl. 14, 141 (1965)
- BUEDING, E., J.F. FAZENKAS, H. HERRLICH u. H.E. HIMWICH: Science (New York) 95, 282 (1942)
- BUEDING, E. u. W. GOLDFARB: J. biol. Chem. 147, 33 (1943)
- BURCH, H.B., O.A. BESSEY, R.H. LOVE u. O.H. LOWRY: J. Biol. Chem. 198, 477 (1952)
- BURGESS, R.C.: Lancet 11, 411 (1946)
- BURKE, B.S.: J. Amer. Diet. Ass. 23, 1041 (1947)
- CACIOPPO, F., S. MACAIONE u. R. BUZZANCA: Boll. Soc. ital. biol. Sper. 35, 467 (1959)
- CAHILL, W.M.: J. Nutr. 21, 411 (1941)
- CALDWELL, W.A.: Brit. J. Psychiatr. 387, 305 (1946)

- CAMPBELL, J.A. u. A.B. MORRISON: Amer. J. Clin. Nutr. 12, 162 (1963)
- Canadian Council on Nutrition. Bulletin on Nutrition 2, 1 (1950)
- CANTRELLE, P. u. J. CAUSSE: L'alimentation de la population sédentaire. Mission Socio-économique de la vallée du fluive Sénégal (1957-58)
- CARLETON, E. u. A.L. MAC LEOD: "Vital Factors of Food" in: Vitamins and Nutrition, New York (1922)
- CARPENTER, K.J., A.T. PHILLIPSON u. W. THOMSON: Brit. Vet. J. 106, 292 (1950)
- CASSINELLI, M.: Ann. Fac. Med. Lima 32, 1 (1949)
- CASTER, W.O.: J. Lab. Clin. Med. 43, 469 (1954)
- CASTER, W.O.: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg 5, 7 (1966)
- CASTER, W.O. u. O. MICKELSEN: J. Biol. Chem. 171, 111 (1947)
- CHAMFY, C. u. C.R. COUJARD: Acad. Sci. 210, 150 (1940)
- CHENG, C.H., M. KOCH u. R.E. SHANK: J. Nutr. 98, 64-70 (1969)
- COLAJACOMO, A., J. BOLOGNA u. R. BARDELLINI: Boll. Soc. ital. biol. Sper. 37, 304 (1961)
- COLE, M., A. TURNER, O. FRANK, H. BAKER u. C.M. LEEVY: Amer. J. Clin. Nutr. 22, 44-51 (1969)
- COLOMBO, M.L. u. D. CASTELLO: Minerva pediatri. Torino 14, 1049 (1962)
- Committee on Cereals: Food and Nutrition Board: Cereal Enrichment in Perspective, 1958. Nat. Acad. Sciences - Nat. Res. Council, Washington (1958)
- Contributions to Dietary Methodolgy Studies, Cooperative Nutritional Status, Studies in the North-east Region, Univ. of Massachusetts, Agric. Exp. Stat. Bull. No. 469 (1952)
- COON, W.W. u. E.F. WOLFMAN: Ann. Surg., Philadelphia 154, Suppl. 4, 225 (1961)
- CORNBLEET, T., E.R. KIRCH u. O. BERGHEIM: J. Amer. Med. Ass. 122, 426 (1943)
- COTTINGHAM, E. u. C.A. MILLS: J. Immunol. 47, 493 (1943)
- COWARD, B., F. BURN, A.D. LING u. P.E. MORGAN: Biochem. J. 27, 1719 (1933)
- COWARD, B.: Biochem. J. 30, 2012 (1936)
- COWGILL, G.R.: The vitamin B requirement of man. New Haven, Connecticut, Yale University Press. (1934)

- COWGILL, G.R., H.A. ROSENBERG u. J. ROGOFF: Am. J. Physiol. 98, 589 (1931)
- CREMER, H.D.: Nutr. et Dieta 1, 105 (1960)
- CREMER, H.D.: Das Vitamin B₁₂. Bild der Wissenschaften, Stuttgart (1966)
- CRUICKSHANK, E.K., quoted by R.R. WILLIAMS in: Toward the conquest of beri-beri, p. 59, Cambridge, Harvard University Press., 1961
- D'ABRAMO, R., M. ROMANO u. A. RUFFO: Biochem. J. 58, 270 (1958)
- Daily Allowances of Nutrients for Indians (1968) in: Our Food by M. Swaminathan u. R.K. Bhagavan Ganesh u. Co. Madras 17 (1969)
- DANN, W.J.: Fed. Proc. 4, 153 (1945)
- DAUM, K., W.W. TUTTLE, M. WILSON u. H. RHODES: J. Am. Diet. Ass. 24, 1049 (1948)
- DAUM, K., W.W. TUTTLE u. M. WILSON: J. Amer. Diet. Ass. 25, 398 (1949)
- DAVISON, CH. u. L. STONE: Arch. Pathol. 23, 207 (1937)
- DECKEN, v.d. H. u. G. LORENZL in: P. v. Blanckenburg, H.D. Cremer, Stuttgart (1967)
- DE JONG, S.: Arch. Neerl. physiol. 21, 456 (1936)
- DENKO, C.W., W.E. GRUNDY, J.W. PORTER, G.H. BEROYMAN, TH.E. FRIEDEMANN u. J.B. YOUNG: Arch. Biochem., New York 10, 33 (1946 a)
- DENKO, C.W., W.E. GRUNDY, N.C. WHEELER, C.R. HENDERSON u. G.H. BEROYMAN: Arch. Biochem., New York 11, 109 (1946 b)
- DEUS, B., H. BLUM u. H. HOLZER: Med. u. Ernährung 9, 287 (1968)
- DEUTSCH, E.: Schweiz. med. Wschr. 72, 875 (1942)
- De voeding in Nederland: Voeding 21, 23 (1960)
- DGE - Deutsche Gesellschaft f. Ernährung e.V.: Die wünschenswerte Höhe d. Nahrungszufuhr, Umschau Verlag, Ffm. 1955/56, 1. Mitteilung
- DGE - Deutsche Gesellschaft f. Ernährung e.V.: Die wünschenswerte Höhe der Nahrungszufuhr, Umschau Verlag, Ffm. 1962
- DGE - Deutsche Gesellschaft f. Ernährung e.V.: Die wünschenswerte Höhe der Nahrungszufuhr, Umschau Verlag, Ffm. 1966

- DGE - Deutsche Gesellschaft f. Ernährung e.V.: Forschungs-
sammlung und Forschungsauswertung.
Heft 38 (1968)
- DGE - Deutsche Gesellschaft f. Ernährung e.V.: Ernährungs-
bericht 1969, Frankfurt (1969)
- DIBBLE, M.V., M. BRIN, E. McMULLEN, A. PEEL u. N. CHEN:
Amer. J. Clin. Nutr. 17, 218 (1965)
- DIBBLE, M.V., M. BRIN, V.F. THIELE, A. PEEL, N. CHEN, C.
McMULLEN: J. Amer. Geriat. Soc. 15,
1031 (1967)
- DICK, E.C., S.D. CHEN, M. BEIT u. J.M. SMITH: J. Nutr. 66,
173 (1958)
- DINGELDEIN, W.: Diss. der Vet. Med. Fak. der Justus Liebig-
Universität Giessen 1963
- DONELSON, E.G. u. J.G. MACY: J. Nutr. 7, 231 (1934)
- DRAPER, H.H.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 121-124 (1958 b)
- DRENICK, E.J., C.B. JOVEN u. M.E. SWENDSEID: N. England J.
Med. 49, 53 (1966)
- DREYFUS, D.M.: N. England J. Med. 267, 596-597 (1962)
- DRIGALSKI, v. W.: Klin. Wschr. 99, 101 (1939)
- DROESE, W.: Arbeitsphysiologie 11, 338 (1941)
- DROESE, W.: Arbeitsphysiologie 13, 63 (1943)
- DROESE, W.: Klin. Wschr. 26, 210 (1948)
- DROESE, W.: Klin. Wschr. 27, 215 (1949)
- DRUMMOND, G.I.: J. Nutr. 74, 357 (1961)
- DRURY, A.N., L.I. HARRIS u. C. MAUDSLEY: Biochem. J. 24, 1632
(1930)
- EFREMOV, V.V.: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit.
Hamburg 4, 1049 (1966 a)
- EFREMOV, V.V.: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit.
Hamburg 5, 510 (1966 b)
- EGAÑA, E. u. A.P. MEIKLEJOHN: J. Biol. Chem. 141, 859 (1941)
- EGAÑA, E., R.E. JOHNSON, R. BLOOMFIELD, L. BROUHA, A.P. MEIKLE-
JOHN, I. WITTENBERGER, R.C. DARLING, C.
HEATH, A. GRAYBIEL u. F. CONSOLAZIO:
Am. J. Physiol. 137, 731 (1942)
- EIJKMAN, C.: Virchows Arch. path. Anat. 148, 523 (1897 a)
- EIJKMAN, C.: Virchows Arch. path. Anat. 149, 187 (1897 b)
- EIJKMAN, C.: Arch. Hyg. 58, 151 (1906)
- ELSOM, K.O.: J. Clin. Invest. 14, 40 (1935)
- ELSOM, K.O.: J. Clin. Invest. 16, 463 (1937)

- ELSOM, K.O., F.H. LEWY u. G.W. HEUBLEIN: Amer. J. Med. Sc. 200, 757 (1940 a)
- ELSOM, K.O. u. T.E. MACHELLA: Amer. J. Med. Sc. 202, 502 (1941)
- ELSOM, K.O., J.G. REINHOLD, J.T.L. NICHOLSON u. C. CHORNOCK: Amer. J. Med. Sc. 203, 569 (1942)
- ENDITZ, L.J. u. E. SCHULER: Presse méd. 68, 1933 (1960)
- ENGEL, R.W. u. P.H. PHILLIPS: J. Nutr. 18, 329 (1939)
- ERBSLÖH, F., M. ABEL u. K. KUNZE: "Deficiency neuropathies" in: Handbook of Clinical Neurology Vol.7, ed. by P.J. Vinken und G.W. Bruyn, North-Holland Publishing Company, Amsterdam 1970 (in press)
- ERBSLÖH, F. u. H.D. CREMER: Vortrag: Group European Nutritionists Chianchiano, May 1970
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: Science (New York) 68, 298 (1928)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 83, 169 (1929 a)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 83, 269 (1929 b)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 92, 615 (1931)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 96, 165 (1932 a)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 96, 179 (1932 b)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 99, 235 (1932 c)
- EVANS, H.M. u. S. LEPKOWSKY: J. Biol. Chem. 108, 439 (1935)
- EVERET, G.M.: Amer. J. Physiol. 141, 439 (1944)
- EYS, VAN, J.: J. Nutr. 73, 403 (1961)
- "Fat-Vitamin Interrelationships". Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. Bd. VI, Springer Wien 1950, S. 32-34. Die thiaminsparende Wirkung von Fett.
- FAO: Nutritional Studies No. 4, Rome 1949. Dietary Surveys, their technic and interpretation
- FAO: Nutritional Studies No. 5, Rome 1950. Calorie Requirements: Report of the Committee on Caloric Requirements
- FAO: Nutritional Studies No. 12, Rome 1954. Rice Enrichment in the Philippines
- FAO: Nutritional Studies No. 15, Rome 1957. Calorie Requirements: Report of the second Committee on Caloric Requirements
- FAO: Nutritional Studies No. 16, Rome 1957. Protein Requirements: Report of the FAO Committee

- FAO: Projet Préparé par l'Expert en Nutrition de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture en Tunisie (ohne Jahresangabe)
- FAO/WHO: FAO Nutrition Meetings Report Series No. 30, WHO Technical Report Series No. 230
Calcium Requirements: Report of an FAO/WHO Expert Group, Rome 1962
- FAO/WHO: FAO Nutrition Meetings Report Series No. 37, WHO Technical Report Series No. 301.
Protein Requirements: Report of a joint FAO/WHO Expert Group, Rome 1965
- FAO/WHO: FAO Nutrition Meetings Report Series No. 41, WHO Technical Report Series No. 362.
Requirements of Vitamin A, Thiamine, Riboflavin and Niacin, Rome 1967
- FELDEEIM, W.: Forsch.-Ergebn., Ernähr., Landwirtsch. u. Forsten, Forsch.-Ratf. Ernähr., Landwirtsch. u. Forsten, Bad Godesberg 13, 2 (1966)
- FENNELLY, J., O. FRANK, H. BAKER u. C.M. LEEVY: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 116, 875 (1964)
- FENNELLY, J., O. FRANK, H. BAKER u. C.M. LEEVY: Amer. J. Clin. Nutr. 20, 946 (1967)
- FERNANDEZ, N.A., J.C. BURGOS, J.C. PLOUGH, L.J. ROBERTS u. C.F. ASENJO: Amer. J. Clin. Nutr. 17, 305 (1965)
- FERNANDEZ, N.A., J.C. BURGOS, J.C. PLOUGH, J.L. ROBERTS u. C.F. ASENJO: Amer. J. Clin. Nutr. 19, 269 (1966)
- FERNANDEZ, N.A., J.C. BURGOS, J.C. PLOUGH, L.J. ROBERTS u. C.F. ASENJO: Arch. Latinoamer. Nutr. 17, 215 (1967 a)
- FERNANDEZ, N.A., J.C. BURGOS, L.J. ROBERTS u. C.F. ASENJO: Bol. Asoc. Méd. 59, 503 (1967 b)
- FERRARI, G. u. L.G. DE CARO: Internat. Zschr. Vitaminforsch. 28, 386 (1958)
- FERREBEE, J.W., N. WEISSMAN, D. PARKER u. P.S. OWEN: J. Clin. Invest. 21, 401-408 (1942)
- FIELD, H., W.D. ROBINSON u. D. MALNICK: J. Clin. Invest. 19, 791 (1940)
- FLORES, M., B. GARCIA, Z. FLORES u. M.Y. LARA: J. Nutr. 18, 281 (1964)

- FLORIGN, E. u. G. SMITS: Nature 162, 220 (1948)
- FOLTZ, E.E., C.J. BARBORKA u. A.C. IVY: Gastroenterology 2, 323 (1944)
- Food Nutrient Losses in Cooking: Standard Values in Nutrition and Metabolism, WADC, Technical Report 52-301, McGregor and Werner, Inc. Dayton, Ohio 1954
- FOSTER, C., J.H. JONES, W. HENLE u. F. DORFMAN: J. Exper. Med. 80, 257 (1944)
- FRAGNER, J. u. J. BLATTNA: in: Fragner "Vitamine". Fischer, Jena, S. 130, 1964.
- FRIDERICIA, L.S., P. FREUDENTHAL, S. GUDJONSSON, G. JOHANSEN u. N. SCHOUBYE: J. Hyg. Camb. 27, 70 (1928)
- FRIEDEMANN, T.E. u. T.C. KMIETCIK: J. Laborat. Clin. Med. 28, 1262 (1943)
- FRIEDEMANN, T.E., T.C. KMIETCIK, P.K. KEEGAN u. B.B. SHEFT: Gastroenterology 11, 100 (1948)
- FRIEDEMANN, T.E., A.C. IVY, F.T. JUNG, B.B. SHEFT u. V.M. KINNEY: Quart. Bull. Northwestern Univ. Med. School 23, 177 (1949)
- FRIEDMANN, L. u. A. OLSZYNA-MARZYS: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg 1, 146 (1966)
- FUJIWARA, M. u. H. WATANABE: Proc. Jap. Acad. Sc. 28, 156 (1952)
- FUNK, C.: J. Physiol. 43, 395 (1911)
- GAL, M.E.: Nature 207, 535 (1965)
- GASSMANN, B.: Nahrung 4, 98 (1960)
- GASSMANN, B.: Ernährungsforschung 9, 212-231 (1964)
- GASSMANN, B., B. LEXOW u. D. EHRT: Biochem. Zschr. 332, 449 (1960)
- GASSMANN, B. u. J. PROLL: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg 5, 516 (1966)
- GERSHOFF, S.N. u. D.M. HEGSTED: J. Nutr. 54, 609 (1954)
- GIFFT, H.H. u. H.A. HAUCK: J. Nutr. 31, 635 (1946)
- GIRDWOOD, R.H.: Lancet I, 700 (1956)
- GLATZEL, H.: Dtsch. med. Wschr. 87, 2420 (1962)
- GLATZEL, H.: Med. Klin. 58, 1017-1021 (1963)
- GLATZEL, H.: Münch. med. Wschr. 109, 428-432 (1967)
- GLICKMAN, N., R.W. KEETON, H.H. MITCHELL u. M. FAHNESTOCK: Amer. J. Physiol. 146, 538 (1946)

- GOEDDE, H.W. in: "B-Vitamine, klinische und physiologisch-chemische Probleme". Schattauer, Stuttgart, S. 115 (1966)
- GOLDSMITH, G. in Nutrition: A Comprehensive Treatise, ed. by G.H. Beaton u. E.W. McHenry, New York, Acad. Press, Vol. 2, 1964
- GOLDSMITH, G.A. u. H.P. SARETT: Urinary excretion of B vitamins in persons on normal and restricted diets. Fed. Proc. 7, 288 (1948)
- GOLDSMITH, G.A., W.J. DARBY, R.C. STEINCAMP, A.S. BEAM u. E. MCDEVITT: J. Nutr. 40, 41 (1950)
- GOODHART, R.: J. Biol. Chem. 77, 135 (1940)
- GOODHART, R.: J. Clin. Invest. 20, 625 (1941)
- GOODHART, R.S. u. H.M. SINCLAIR: Biochem. J. 33, 1099 (1939)
- GOODHART, R. u. H.M. SINCLAIR: J. Biol. Chem. 132, 11 (1940)
- GOUDSMIT, J. u. H.G.K. WESTENBRINK: Acta brevia Neerl. physiol. pharmacol. microbiol. 8, 21 (1938)
- GOVIER, W.M. u. C.M. GREER: J. Pharmacol. Exper. Therap. 72, 317 (1941)
- GRÄFE, H.-K.: Med. u. Ernährung. 9, 30 (1968)
- GREENBERG, L.D. u. J.F. RINEHART: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 59, 9 (1945)
- GROSS, J.H. u. E.W. CRANDALL: Management for Modern Families. Appleton Century Crofts New York, 1963
- GRUBER, M.: Nature 166, 78 (1950)
- GRUBER, M.: Biochim. biophys. Acta 9, 333 (1952)
- GUBLER, C.J.: Internat. Zschr. Vitaminforsch. 38, 287 (1968)
- GUERRANT, N.B. u. R.A. DUTCHER: J. Nutr. 20, 589 (1940)
- GUGGENHEIM, K., S. HALEVY, I. HARTMANN u. R. ZAMIR: J. Nutr. 50, 245-253 (1953)
- GUHR, G.: Klin. Wschr. 854, 1028 (1939)
- HAENEL, H.: Nahrung 4, 116 (1960)
- HAENEL, H.: Ernährungsforschung 9, 169 (1964)
- HAENEL, H., H. ACKERMANN u. H. RUTTLOFF: Naturwissenschaften 46, 325 (1959)
- HAENEL, H. u. H. BERNDT: Dtsch. Zschr. Verdauungskrkh. 23, 281 (1963)
- HALDEN, W. u. L. PROKOP: Sport und Ernährung, Freiburg i.Br. 1956

- HARDT, L.L. u. E.W. STILL: Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 48, 704 (1941)
- HARO, E.N., M. BRIN u. W.W. FALON: Arch. Int. Med. 117, 175 (1966)
- HARRELL, R.F.: Effect of added Thiamine on Learning. Teachers College, Columbia University Contribution to Education, No. 877. New York: Bureau of Publications, Teachers College, Columbia University 1943
- HARRELL, R.: J. Nutr. 31, 283 (1946)
- HARRELL, R.F., E.R. WOODYARD u. A.I. GATES: Metab. Clin. Exptl. 5, 555 (1956)
- HARRIS, R.S.: Agricultural and Food Chemistry 7, 88 (1959)
- HARRIS, L.J. u. Y.L. WANG: Biochem. J. 35, 1050 (1941)
- HART, M. u. M.S. REYNOLDS: J. Home Econ. 49, 35 (1957)
- HATHAWAY, M.L. u. J.E. STROM: J. Nutr. 32, 1 (1946)
- HAUGEN, H.N.: Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 12, 253 u. 384 (1960)
- HAUGEN, H.N.: Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 13, 50 (1961 a)
- HAUGEN, H.N.: Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 13, 661 (1961 b)
- HAYASHI, R.: Nutr. Rev. 15, 65 (1957)
- HENNESSY, D.J.: Ann. Ed. Ind. Eng. Chem. 13, 216 (1941)
- HENNESSY, D.J. u. L.R. CERECEDO: J. Amer. Chem. Soc. 61, 179 (1939)
- HERMUS, J.J.: Internat. J. Vit. Res. 39, 176 (1969)
- HEYNS, K.: Zschr. physiol. Chem. 258, 219 (1939)
- HILLS, G.M.: Biochem. J. London 33, 1966 (1939)
- HOCKADAY, T.D.R., J.E. CLAYTON, E.W. FREDERICK u. L.H. SMITH: Medicine 43, 315 (1964)
- HODGES, R.E. u. W.A. KREHL: Amer. J. Clin. Nutr. 17, 200 (1965)
- HOFMANN, H.: Med. u. Ernährung 11 (2), 27-28 (1970)
- HOLMAN, W.I. in: E.M. Widdowson, R.A. McCance Medical Research Council, Special Report Series No. 287, London, Her Majesty's Stationary Office 1954, Appendix C
- HOLLMANN, S., W. SCHIEK, U. HERLYN u. E. THOFERN: Naturwissenschaften 46, 604 (1959)
- HOLT, L.E.: Fed. Proc. 3, 171 (1944)

- HOLT, L.E., Jr., A.A. ALBANES, R.L. NEMIR, K. KETRON u.
S. SNYDERMAN: Fed. Proc. 5, 138 (1946)
- HOLT, L.E., Jr., R.L. NEMIR, S. SNYDERMAN, A.A. ALBANES,
K. KETRON, GUY u. CARRETERO: J. Nutr.
37, 53-66 (1949)
- HOLT, L.E. u. S. SNYDERMAN: J. Nutr. 56, 495 (1955)
- HOLZER, H., G. SCHULTZ, C. VILLAR-PALASI u. J. JÜNTGEN-SELL:
Biochem. Zschr. 327, 331 (1956)
- HOLZER, H. u. K. BEAUCAMP: Biochim. biophysica Acta 46, 225
(1961)
- HORWITT, M.K., E. LIEBERT, O. KREISLER u. P. WITTMANN:
Washington, D.C., National Research Coun-
cil, Bulletin No. 116 (1948)
- HORWITT, M.K. u. O. KREISLER: J. Nutr. 37, 411 (1949)
- HÖTZEL, D.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 67, Kongress, S. 868
(1961)
- HÖTZEL, D.: Schriftenr. Inst. Ernährungswiss. d. Justus Lie-
big-Universität Giessen, hrsg. von
H.D. Cremer, Heft V, Hamburg-
Behr Verlag, 1962
- HÖTZEL, D.: Nutr. et Dieta 11, 1 (1969)
- HÖTZEL, D., E. MUSKAT u. H.D. CREMER: Z. Lebensmittel-Unters.
u. Forsch. 130, 25 (1966)
- HOUSER, H.B., T. MYINT u. D.R. WEIR: Amer. J. Clin. Nutr.
20, 46 (1967)
- HULSE, M.C., N. WEISMAN, E. STOLZ, M. CLINTON u. J.W. FERRE-
BEE: Ann. Int. Med. 21, 440 (1944)
- ICNND: U.S. Interdepartmental Committee on Nutrition for
National Defense. Nutrition survey re-
ports Washington, D.C. 1956-64
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National
Defense. Manual for Nutrition Survey
U.S. Printing Office, Washington D.C.
May 1957
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National
Defense. An Appraisal of the Health and
Nutritional Status of the Eskimo, Alaska,
Dep. Defense, Washington, D.C. 1959
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National
Defense, Suggested Guide for Interpreting
Dietary and Biochemical Data. Publ. Health
Rep. 75, 687 (1960)

- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense and the Division of Indian Health Nutrition Survey, Blackfeet Indian Reservation, U.S. Public Health Ser. DHEW, Washington, D.C. (1961 a)
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense and the Division of Indian Health Nutrition Survey, Fort Belknap, Indian Reservation, U.S. Public Health Ser. DHEW, Washington D.C. (1961 b)
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. Manual for Nutrition (2nd ed.). U.S. Gov. Printing Office, Washington D.C. (1963 a)
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. Nutrition Survey: The Hashemite Kingdom of Jordan Washington, D.C. (1963 b)
- ICNND: Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense. Bolivia Nutrition Survey, Washington, D.C. (1964)
- Indian Council of Medical Research. Nutrition Work done in States, New Delhi (1963)
- Ivory Coast, Service de la Statistique Enquete nutrition, niveau de vie, Subdivision de Bongouanou, Abidjan (1955-56)
- JACONO, J.M. u. B.C. JOHNSON: J. Am. Chem. Soc. 79, 6321 (1957)
- JAKOVLEV, N.N.: Vop. pitan. 17, 3 (1958)
- JANSEN, B.P.C. u. W.F. DONATH: Chem. Weekbl. 23, 201 (1926)
- JANSEN, B.P.C. u. W.F. DONATH: Meded. Dienst Volksgezondh. Nederl. Indie 16, 186 (1927)
- JANSEN, B.C.P.: Rev. trav. chim. Pays-Bas 55, 1046 (1936)
- JANSEN, B.C.P.: Acta brevia Neerl. physiol. pharmacol. microbiol. 8, 119 (1938)
- JANSEN, B.C.P.in: Sebrell, W.H. jr., R.S. Harris: The Vitamins III, New York 1954
- JEANS, P.C., M.B. SMITH u. G. STEARNS: J. Amer. Diet. Ass. 28, 27 (1952)
- JOHNSON, R.E.: Nutritional Standards for Men in Tropical Countries. Gastroenterology 1, 832 (1943)
- JOHNSON, R.E., R.C. DARLING, W.H. FORBES, L. BROUHA, E. EGANA u. A. GRAYBIEL: J. Nutr. 24, 585 (1942)

- JOHNSON, R.E., L. BROUHA u. R.C. DARLING: Rev. Canad. biol. 1, 491 (1942 b)
- JOLLIFFE, N. u. C.N. COLBERT: J. Amer. Med. Ass. 107, 642 (1936)
- JOLLIFFE, N., R. GOODHART, J. GENNIS u. J.K. CLINE: Amer. J. Med. Sc. 198, 198 (1939)
- JONES, J. u. C.A. BAUMANN: J. Nutr. 66, 383 (1958)
- JONES, J.H. u. E. DE ANGELI: J. Nutr. 70, 537 (1960)
- JOWETT, M.: Biochem. J. 34, 1348-1355 (1940)
- KALAJA, L. u. R. NORVÄNEN: Skand. Arch. Physiol. 79, 303 (1938)
- KALM, H., H. LUCKNER u. R. MAGUN: Dtsch. Zschr. Nervenhk. 167, 334 (1952)
- KAMEL-LOTFI: Versuch der Aufstellung einer Thiaminbilanz beim Menschen mit einer säulenchromatographischen fluorometrischen Thiochrom-Bestimmungsmethode. Diss. Landw. Fak. der Justus Liebig-Universität Giessen (1964)
- KANIG, K.: "Die Bedeutung der B-Vitamine für das Nervensystem". Wissenschaftl. Berichte der E. Merck AG, Darmstadt (1968)
- KANTHER, R.: Therap. Gegenw. 101, 233 (1962)
- KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme, Stuttgart (1967)
- KASPER, H.: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg 5, 104 (1966)
- KATSURA, E., A. NAKAMURA u. J. ARAMAKI: Therap. Gegenw. 103, 1092 (1964)
- KELSAY, J.L.: J. Nutr. 99, Suppl. 1, S. 123-166 (1969)
- KENDALL, N.: J. Pediatr. 20, 65 (1942)
- KERRY, E., S. CRISPIN, H. METZ u. C. KIES: Am. J. of Clin. Nutr. 21, 1274 (1968)
- KEYS, A.: Fed. Proc. 2, 164 (1943)
- KEYS, A.: J. Amer. Diet. Ass. 21, 211 (1945)
- KEYS, A. u. A.F. HENSCHEL: J. Nutr. 23, 259 (1942)
- KEYS, A., A.F. HENSCHEL, O. MICKELSEN u. J.M. BROZEK: J. Nutr. 26, 399 (1943)
- KEYS, A., A. HENSCHEL, H.L. TAYLOR, O. MICKELSEN u. J. BROZEK: J. Nutr. 27, 485 (1944)

- KEYS, A., A. HENSCHEL, H.L. TAYLOR, O. MICKELSEN, J. BROZEK:
Amer. J. Physiol. 144, 5 (1945)
- KIECKEBUSCH, W.: Zschr. Ernährungswissensch. 1, 142 (1960)
- KIMURA, N., H. TOSHIMA, S. NISHIMOTO, S. KODAMA, S. NAKAKURA,
I. MORI, A. SHOJI u. F. KARAYAMA: Med.
Klin. 59, 1440 (1964)
- KINNERSLEY, A. u. R.A. PETERS: Biochem. J. 22, 419 (1928)
- KINNERSLEY, A. u. R.A. PETERS: Biochem. J. 23, 1126 (1929)
- KINNERSLEY, A. u. R.A. PETERS: Biochem. J. 24, 711 (1930)
- KIRK, J.E. u. M. CHIEFFI: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 77,
464 (1951)
- KLEEBOEG, J. u. S. GITELSON: J. Clin. Path. 7, 116 (1954)
- KLEIN, D. u. K.O. ELSOM: Amer. J. Med. Sc. 207, 247 (1944)
- KNOBLOCH, E., J. FRAGNER, A. SIMEK u. V. JELINEK in: J. Fragner
"Vitamine". S. 135-155, Jena 1964
- KNOTT, E.M.: J. Nutr. 12, 597 (1936)
- KNOTT, E.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 45, 765 (1940)
- KNOTT, E.M.: Amer. J. Publ. Health 32, 1013 (1942)
- KNOTT, E.M., S.C. KLEIGER u. F.W. SCHLUTZ: J. Pediatr. 22,
43 (1943 a)
- KNOTT, E.M., S.C. KLEIGER u. F. TORRES-BRACAMONTE: J. Nutr.
25, 49 (1943 b)
- KOYANAGI, T. u. S. HAREYAMA: J. Vitaminology (Kyoto) 7, 137
(1961)
- KRAMPITZ, L.O., G. GREULL, C.S. MILLER, J.B. BICKING, H.R.
SKEGGS u. J.M. SPRAGUE: J. Amer. chem.
Soc. 80, 5893 (1958)
- KRATZING, C.C. u. E.C. STATER: Biochem. J. 47, 24 (1950)
- KRAUT, H.: Österreich. Zentralorgan Lebensm. 12, 181 (1959)
- KRAUT, H. in: "Brot als Vitaminquelle". In: Wiss. Veröff.
der DGE 10, 9-18, Steinkopff, Darmstadt
1963
- KRAUT, H., L. WILDEMANN u. N. BÖHM: Internat. Zschr. Vitamin-
forsch. 36, 485 (1965)
- KRUTA, V. in: J. Fragner "Vitamine". Gustav Fischer, Jena,
S. 105-123 (1964)
- KÜHNAU, J.: "Physiologie der Vitamine". In: "Die Ernährung"
von K. Lang und R. Schoen, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1952

- KUNZE, K. u. E. MUSKAT: Vortrag 7. internationaler Kongress Menophysiologie, San Diego, Sept. 1969
- KYRK, H.: Economic Problems of the Family. New York (1933)
- Landsforeningen For Kosthold Og Helse. Vurdering av naeringsbehovet, S. 10, Oslo 1958, 2. reviderte utgave
- LANE, R.L., E. JOHNSON u. R.R. WILLIAMS: J. Nutr. 23, 613 (1942)
- LANG, K.: "Der intermediäre Stoffwechsel". Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952
- LANG, K. in: Hdb. Allg. Pathol. 11/1, 654, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962
- LANG, K. in: Brot und sein Nährwert, S. 19-36, Steinkopff, Darmstadt 1963
- LANG, K. in: "B-Vitamine, klinische und physiologisch-chemische Probleme". Schattauer, Stuttgart 1966
- LANG, K.: Biochemie der Ernährung, 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1970
- LASCH, F.: Klin. Wschr. 8, 941 (1953)
- LATHAM, M.C.: Proceedings of Sixth International Congress of Nutrition, Livingstone, Edinburgh 1965
- League of Nations, Health Organization Report. "The Anti-neuritic Vitamin B" 23, 75 (1931)
- LEEVEY, C.M., L. CARD, O. FRANK, R. GELLENE u. H. BAKER: Amer. J. Clin. Nutr. 17, 259 (1965)
- LEONG, P.C.: Biochem. J. 31, 373-384 (1937)
- LEWIS, K. in: FAO Nutritional Studies No. 6, Rome 1956
- LHUISSIER, M.: Boll. Acad. natl. Med. 150, 242 (1966)
- LHUISSIER, M., D. HUGOT, J. LECLERC u. J. CAUSERET: Cahiers Nutrit. Diet. 2, 23 (1967)
- LIANG, Ch.Ch.: Nature 188, 660 (1960)
- LIANG, Ch.Ch.: Biochem. J. 82, 429 (1962 a)
- LIANG, Ch.Ch.: Biochem. J. 83, 101 (1962 b)
- LIH, H. u. C.A. BAUMANN: J. Nutr. 45, 143-152 (1951)
- LOCKHART, H.S., S.B. KIRKWOOD, u. R.S. HARRIS: Amer. J. Obstet. Gynec. 46, 358 (1943)
- LOFLAND, H.B., H.O. GOODMAN, CLARKSON u. R.W. PRICHARD: J. Nutr. 79, 188 (1963)

- LOHMANN, K. u. P. SCHUSTER: Biochem. Zschr. 294, 188 (1937)
- LOSSY, F.T., G.A. GOLDSMITH u. H.P. SARETT: J. Nutr. 45, 213 (1951)
- LOUHI, H.A., Y. HSI-HSUAN, B.E. HAWTHORNE u. C.A. STORVICK: J. Nutr. 48, 297 (1952)
- LOWRY, O.L.: Physiol. Rev. 32, 431 (1952)
- LUCKNER, H. u. R. MAGUN: Dtsch. med. Wschr. 77, 225 (1952)
- LUCKNER, H. u. K. SCRIBA: Zschr. exper. Med. 103, 586 (1938)
- MAC DONALD, D.G.H. u. E.W. MCHENRY: Amer. J. Physiol. 128, 608 (1940)
- MACY, J.G., J. outhouse, A. GRAHAM u. M.L. LONG: J. Biol. Chem. 73, 189 (1927)
- MAGYAR, J.: Zschr. Vitaminforsch. 10, 32 (1940)
- MAIER, U.: Über die vitaminwirksamen Analogen der Vitamine A, B₁, B₆, Biotin und C. Ein Beitrag zur Frage der Beziehung zwischen Struktur und Wirkung. Diss. Vet.Med. Fak. d. Justus Liebig-Universität Giessen (1967)
- MALNIC, G., A. CARVALHO DA SILVA, R.C. DE ANGELIS u. Z.J. GOMES: Amer. J. Physiol. 198, 1274 (1960)
- MALNIC, G., M. ROCHA E. SILVA, Jr., R.C. DE ANGELIS u. A. CARVALHO DA SILVA: Amer. J. Physiol. 202, 1109 (1962)
- MAMEESH, M.S., H.E. SCHENDEL, H.W. NORTON u. B.C. JOHNSON: Brit. J. Nutr. 10, 23-27 (1956)
- MARKKANEN, T.K.: Acta med. Scand. 1, Suppl. 360, 169 (1960 a)
- MARKKANEN, T.K.: Ann. med. exper. biol. Fenniae 38, 133 (1960 b)
- MARKKANEN, T.K., A.M. PIRILÄ, P. TOIVANEN u. J. KALLIOMÄKI: Ann. med. exper. biol. Fenniae 38, 156 (1960)
- MARKWELL, N.W.: Med. J. Australia 2, 77 (1947)
- MASON, H.L. u. R.D. WILLIAMS: J. Clin. Invest. 21, 247 (1942)
- MASSEYEFF, R. u. A. CAMBON: Enquetes sur l'alimentation au Cameroun. Paris, Office de la recherches scientifique et technique outre-mer (1955)
- MAWSON, E.H. u. S.V. THOMPSON: Biochem. J. 43, 2 (1948)
- MCCANCE, R.A. u. E.M. WIDDOWSON: Med. Res. Council London. Spec. Rep. Ser. No. 287 (1954)
- MCCANDLESS, D.W., S. SCHENKER u. M. COOK: J. Clin. Invest. 47, 2268 (1968)

- MCCOLLISTER, R.J., E.B. FLINK u. R.P. DOE: J. Laborat. Clin. Med. 55, 98 (1960)
- MCILWAIN, H. in: Biochemistry and the central nervous system. J.U.A. Churchill, Ltd, London (1966)
- MEHNERT, B., H. MEHNERT u. K. STUHLFAUTH: Klin. Wschr. 36, 1029 (1958)
- MEHNERT, B., H. MEHNERT, K. STUHLFAUTH u. F. DITTMAR: Zschr. exper. Med. 133, 375 (1960)
- MEIKLEJOHN, A.P.: N. England J. Med. 223, 265 (1940)
- MELNICK, D.: J. Nutr. 24, 139 (1942)
- MELNICK, D.: J. Amer. Diet. Ass. 20, 516 (1944)
- MELNICK, D. u. H. FIELD, jr.: J. Nutr. 17, 223 (1939 a)
- MELNICK, D., H. FIELD u. W.D. ROBINSON: J. Nutr. 18, 593 (1939 b)
- MELNICK, D. u. H. FIELD: J. Biol. Chem. 127, 505 (1939 c)
- MELNICK, D. u. H. FIELD, jr.: J. Biol. Chem. 130, 97 (1939 d)
- MELNICK, D. u. H. FIELD: J. Nutr. 24, 131 (1942)
- MENDEN, E.: "Frühzeitige Erfassung von Vitamin-B₁₂-Mangel". Vortrag vor der Gesellschaft¹ für Natur- und Heilkunde, Giessen, Med.Abtlg.(1961)
- MEYERS, F.M.: Amer. J. Med. Sc. 201, 785 (1941)
- MICKELSEN, O. u. A. KEYS: J. Biol. Chem. 149, 479 (1943)
- MCIKELSEN, O., W.O. CASTER u. A. KEYS: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 62, 254 (1946)
- MICKELSEN, O., W.O. CASTER u. A. KEYS: J. Biol. Chem. 168, 415 (1947)
- MICKELSEN, O. u. R.S. YAMAMOTO: Meth. biochem. Anal. 6, 191 (1958)
- MILLER, B., C.E. ANDERSON, G.P. VENNART, J.N. WILLIAMS u. C. PIANTADOSI: J. Nutr. 85, 21 (1965)
- MILLS, C.A.: Internat. Clin., Philadelphia 2:ser. 46, 143 (1936)
- MILLS, C.A.: Amer. J. Physiol. 133, 525 (1941)
- MILLS, C.A.: Climate makes the man. S. 35, Harper, New York (1942)
- MILLS, C.A.: Amer. J. Physiol. 153, 31-34 (1948)
- MILLS, C.A., E. COTTINGHAM u. E. TAYLOR: Arch. Biochem. 9, 221 (1946)
- MILLS, C.F. u. J. QUARTERMANN in: Progress in Nutrition and allied Sciences ed. by D.P. Cuthbertson, Oliver/Boyd, 1963, Edinburg, London, S. 226

- Ministero Dell'Agricoltura e Delle Foreste. Viver Sani
Nozioni Utili per una Alimentazione
Razionale, Roma, S. 30 (ohne Jahresan-
gabe)
- Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Manual of Nutri-
tion, London (1961)
- Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Household Food
Consumption and Expenditure (1965) Her
Majesty's Stationery Office, London 1967
- Ministry of Health and Welfare Japan. Nutrition in Japan
Tokyo, Japan (1965)
- MITCHELL, H.H.: Amer. J. Physiol. 104, 594 (1933)
- MITCHELL, H.H.: Comparative Nutrition of Man and domestic
Animals. New York, Acad. Press, Vol. 2
(1964)
- MITCHELL, H.H. u. M. EDMAN: Nutrition and climatic stress.
Springfield, Charles C. Thomas (1951)
- MOLITOR, H.: Fed. Proc. 1, 309 (1942)
- MONGE: zit. n. H. TALLQVIST: On pyruvic acid in fetuses,
children and adults with special referen-
ce to the role of prematurity. Helsingfors
(1952)
- MOOSE, R.: Eye Ear Nose Throat Mouthly, Chicago 34, 442-444
(1955)
- MORGAN, A.F.: J. Agric. Research 42, 35 (1931)
- MORGAN, A.F. u. M.M. BARRY: Amer. J. Dis. Child 39, 935 (1930)
- MORGAN, A.F. u. E.G. HAYNESS: J. Nutr. 18, 105 (1939)
- MORGAN, A.F., H.L. NOBELS, A. WIENS, G.L. MARSH u. A.J. WINK-
LER: Food Research 4, 217 (1939)
- MORGAN, T.B. u. J. YUDKIN: Nature 180, 543 (1957)
- MORGAN, T.B. u. J. YUDKIN: Chem. Industries 37, 105 (1959 a)
- MORGAN, T.B. u. J. YUDKIN: Nature 184, 909 (1959 b)
- MORRISON, A.B. u. H.P. SARETT: J. Nutr. 68, 231 (1959)
- MORRISON, A.B. u. J.A. CAMPBELL: J. Nutr. 72, 435 (1960)
- MORSE, E.H., S.B. MERROW u. R.F. CLARKE: Amer. J. Clin. Nutr.
17, 211 (1965)
- MUNOZ, J.A. u. A.L. BURROUGHS: Dietary report on 20 families,
Kericho, Nianza Province, Kenya. World
Health Organization, Regional Office
for Africa (1962)

- MUSKAT, E. u. K. KUNZE: Vortrag 8. internationaler Kongreß Nutrition, Prag, Sept. 1969
- MUSSA, G.C. u. M.L. COLOMBO: *Minerva pediatrica* 17, 460 (1965)
- MYERS, M.L., J.A. MABEL u. F.J. STARE: *J. Amer. Diet. Ass.* 53, 234 (1968)
- NAJJAR, V.A. u. L.E. HOLT, jr.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 67, 107 (1940)
- NAJJAR, V.A. u. L.E. HOLT, jr.: *J. Amer. Med. Ass.* 123, 683 (1943)
- NAKADA, H.J. u. L. F. SUND: *J. Biol. Chem.* 233, 8 (1958)
- NATH, M.C. u. S.K. MEGHAL: *Biochem. J.* 81, 220 (1961)
- NEAL, R.A. u. W.N. PEARSON: *J. Nutr.* 83, 343-340 (1964)
- NIJAKOWSKI, F.: *Acta physiologica polonica* 17, 397-404 (1966)
- NEUWEILER, W.: *Klin. Wschr.* 17, 296 (1938)
- NEUWEILER, W. u. W. NYFFENEGGER: *Internat. Zschr. Vitaminforsch.* 21, 129 (1949)
- NEYMARK, M. u. V. HELLSTRÖM: *Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg* 4, 494 (1966)
- NIVEN, C.F. u. K.L. SMILEY: *J. Biol. Chem.* 150, 1-9 (1943)
- NRC - National Academy of Sciences - National Res. Council
Twenty-Five Years in Retrospect - The
Food and Nutrition Board, Washington
1940 - 1965
- NRC - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Reprint and Circular Series No. 122, Washington, D.C. (1943)
- NRC - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Revised, 1945. Reprint and Circular Series No. 122, Washington, D.C. (1945)
- NRC - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Revised 1948. Reprint and Circular Series No. 129, Washington D.C., (1948)
- NRC - National Academy of Sciences - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Revised 1953, Publ. No. 302, Washington, D.C. (1953)
- NRC - National Academy of Sciences - National Research Council,
Food and Nutrition Board. Maternal Nutrition and Child Health. *Bull.* 123, Washington, D.C. (1950), Reprinted 1957

- NRC - National Academy of Sciences - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Revised 1958, Publ. No. 589, Washington, D.C. (1958)
- NRC - National Academy of Sciences - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Publ. No. 75, Washington, D.C. (1960)
- NRC - National Academy of Sciences - National Research Council. Recommended Dietary Allowances, Revised 1963, Publ. No. 1146, Washington, D.C. (1964)
- NRC - National Academy of Sciences - National Research Council. Recommended Dietary Allowances Revised 1968, Publ. No. 1694, Washington, D.C. (1968)
- OLDHAM, H.G.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 98, 542 (1962)
- OLDHAM, H., F. JOHNSTON, S. KLEIGER u. H. HEDDERICH-ARISMENDI: J. Nutr. 27, 435 (1944)
- OLDHAM, H.G., M.V. DAVIS u. L.J. ROBERTS: J. Nutr. 32, 163 (1946)
- O'SHEA, H.E. u. K.O. ELSOM: Amer. J. Med. Sc. 203, 388 (1942)
- OSTROVSKY, J.M. u. F.S. LARIN: Acta biol. med. germ. 12, 612 (1964)
- PASSMORE, R.: An assessment of the report of the Second Committee on Calorie Requirements (FAO 1957), Rome (1964)
- PEARSON, W.N.: Amer. J. Clin. Nutr. 11, 462-476 (1962 a)
- PEARSON, W.N.: J. Amer. Med. Ass. 180, 49 (1962 b)
- PEARSON, W.N.: Amer. J. Clin. Nutr. 20, 514 (1967)
- PEARSON, W.N. u. W.J. DARBY, jr.: J. Nutr. 93, 491-498 (1967)
- PEKKARINEN, M.: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. 4, 182 (1966)
- PEPPLER, E., B. MÜLLER u. H.D. CREMER: J. Nutr. 71, 91 (1960)
- PERLZWEIG, W.A., J.W. HUFF u. I. GUE: Fed. Proc. 3, 62 (1944)
- PETERS, R.A.: Lancet 1, 1161 (1936)
- PEZOLD, F. u. E. DITTMAR: Klin. Wschr. 19, 1234-1237 (1940)
- PFLANZ, M. in: P. v. Blanckenburg, H.D. Cremer: Handbuch der Landwirtschaft u. Ernährung in den Entwicklungsländern, S. 577, Stuttgart (1967)
- PLETICHA, R.: Pharmazie 8, 387-392 (1953)
- PLETICHA, R.: Pharmazie 9, 734-740 (1954)

- PLETICHA, R.: Pharmazie 12, 219-223 (1957)
- PLOUGH, I.C. u. E.B. BRIDGEFORTH: Publ. Health Rep. Wash. 75, 699 (1960)
- PLOUGH, I.C., N.A. FERNANDEZ u. C.R. ANGEL: J. Amer. Diet. Ass. 44, 22 (1964)
- POLLACK, H., H. DOLGER, M. ELLENBERG u. S. COHEN: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 44, 98 (1940)
- POLLACK, H., M. ELLENBERG u. H. DOLGER: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 47, 414 (1941)
- Praxis-Kurier Nr. 45, 5. Nov. 1969. "Die Älteren und ihr Vitamindefizit".
- PREBLUDA, H.J. u. E.V. MCCOLLUM: Science 84, 488 (1936)
- PREBLUDA, H.J. u. E.V. MCCOLLUM: J. Biol. Chem. 127, 495 (1939)
- PROKOP, L.: Med. u. Ernährung 2, 174 u. 199 (1961)
- QUIOGUE, E.S. u. M. ISLAM: A report prepared for FAO. Rome 1962
- QUIOGUE, E.S., E.M. PALMA u. G.M. VILLAVIEGA: Nutrition Survey of the Ilocos Mountain Province Region. I. Dietary phase. Manila, Food and Nutrition Center (1963 a)
- QUIOGUE, E.S., G.M. VILLAVIEGA, N.W. CADAVILLO u. E.M. PALMA: Nutrition Survey of the Cagayan Valley, Batanes Region. I. Dietary phase, Food and Nutrition Research Center (1963 b)
- RACKER, E., G. DE LA HABA u. J.G. LEDER: J. Amer. chem. Soc. 75, 1010 (1953)
- RAFSLY, H.A. u. B. NEWMAN: Gastroenterology 10, 1001-1006 (1943)
- RAFSKY, H.A., B. NEWMAN u. N. JOLLIFFE: J. Laborat. Clin. Med. 32, 118 (1947)
- RAMAKRISHAN, S.: Ann. biochem. exp. Med. 23, 447 (1963)
- RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie. Volk und Gesundheit, Berlin (1962)
- RASMUSSEN, A.F., jr., H.A. WAISMAN, C.A. ELVEHJEM u. P.F. CLARK: J. Infect Dis. 74, 41 (1944)
- REED, L.J., F.R. LEACH u. M. KOIKE: J. Biol. Chem. 232, 123 (1958 a)
- REED, L.J., M. KOIKE, M.E. LEVITCH u. F.R. LEACH: J. Biol. Chem. 232, 143 (1958 b)
- REEN, VAN, R., D. MINARD, C.F. CONSOLAZIO u. L.O. MATOUSH: J. Amer. Diet. Ass. 42, 117 (1963)

- REHNER, G.: Med. Klin. 65, 1026-1031 (1970)
- REICHEL, E.: Mschr. Kinderhk. 63, 138 (1935)
- REICHEL, E.: Mschr. Kinderhk. 77, 327 (1939)
- REINAUER, H., G. GRASSOW u. S. HOLLMANN: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349, 969-978 (1968)
- REINHOLD, J.G., J.T.L. NICHOLSON u. K. O'SHEA-ELSON: J. Nutr. 28, 51 (1944)
- REIZENSTEIN, P.G., C.M.E. MATTHEW u. G. EK: Proc. of the 6. Intern. Congr. of Nutrition Livingstone, Edinburg (1964)
- Report of Nutrition Committee of National Health and Medical Research Council upon Status of Australian Population with Respect to Vitamin B₁, p. 34, London, Nov. 1941
- REUTER, H., B. GASSMANN u. V. EHRHARDT: Internat. Zschr. Vitaminforsch. 37, 315-328 (1967)
- REYHER, P.: Klin. Wschr. 213, 870 (1924)
- RIGGS, R.T. u. L.M. WALKER: Arch. Biochem. Biophys. 111, 345-350 (1965)
- RINDI, G., L. DE GIUSEPPE u. G. SCIORELLI: J. Nutr. 94, 447 (1968)
- RINEHART, J.F., M. FRIEDMAN u. L.D. GREENBERG: Arch. Path. 48, 129 (1949)
- RITSERT, K.: Klin. Wschr. 17, 1397 (1938 a)
- RITSERT, K.: Dtsch. med. Wschr. 5, 481 (1938 b)
- RITSERT, K.: Klin. Wschr. 24, 1370 (1939)
- RITSERT, K.: Klin. Wschr. 19, 446 (1940)
- RITZEL, G.: Internat. Zschr. Vitaminforsch. 38, 507-511 (1968)
- ROBB, E. et al.: Amer. J. Dis. Child 55, 544 (1938)
- ROBERTS, L.J.: J. Amer. Diet. Ass. 34, 33-38 (1958)
- ROBERTSON, E.C., C.M. TATHAM, N.F. WALKER u. M.R. WEAVER: J. Nutr. 34, 691 (1947)
- ROBINSON, W.D., D. MELNICK u. J. FIELD, Jr.: J. Clin. Invest. 19, 483 (1940)
- RODERUCK, C., H.H. WILLIAMS u. I.G. MACY: Amer. J. Dis. Child 70, 162 (1945)
- ROMINGER, E.: Dtsch. med. Wschr. 78, 1245 (1953)
- ROSENBERG, L.C.: Amer. J. Dis. Child 41, 303 (1931)
- RUFFO, A., M. ROMANO u. A. ADINOLFI: Biochem. J. 72, 613 (1959)

- SAIKI, Y., H. SAIKI u. A. SAIKI: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg 5, 521 (1966)
- SALMON, W.D. u. J.G. GOODMAN: J. Nutr. 13, 477 (1937)
- SARETT, H.P. u. V.H. CHELDELIN: J. Biol. Chem. 155, 153 (1944)
- SARETT, H.P.: J. Nutr. 47, 275 (1952)
- SAUBERLICH, H.E.: J. Nutr. 46, 99-108 (1952)
- SAUBERLICH, H.E. u. G.E. BUNCE: Union of Burma Nutrition Survey, May 1963.
A report by the ICNND, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- SAUBERLICH, H.E.: Amer. J. Clin. Nutr. 20, 528 (1967)
- SCHEUNERT, A.: Lebensmittel-Ind. 6, 87 (1951)
- SCRIMSHAW, N.S. u. W.G. STEWART: J. Biol. Chem. 155, 79 (1944)
- SEBRELL, W.H., R.S. HARRIS eds.: The Vitamins. New York Acad. Press 3, 1954
- SEBRELL, W.H.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 98, 563 (1962)
- SEN GUPTA, P.N. u. H. HEDAYAT: Report on household food consumption surveys. Teheran, Food and Nutrition Institute (1962-65)
- SHERMAN, H.C. u. S. SPOHN: J. Amer. chem. Soc. 45, 2719 (1923)
- SHERMAN, H.C. u. S.L. SMITH: The Vitamins, Am. Chem. Soc. Monograph., New York (1931)
- SHILS, M.E., H.G. DAY u. E.V. MCCOLLUM: Amer. J. Med. Sc. 201, 561 (1941)
- SHIMAZONO, N.U. in: Nährstoffbedarf in Japan. Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Aug. 1968
- SHIMAZONO, N.U. u. E. KATSURA in: Review of Japanese Literatur on Beriberi and Thiamine, Kyoto, Japan, March 1965
- SILOV, P.I. u. T.N. JAKOVLEV in: Spravocnik po vitaminam Leningrad 191, 57 (1960)
- SINCLAIR, H.M.: Biochem. J. 32, 2185 (1938)
- SLATER, E.C.: Austral. J. Sc. 4, 136 (1942)
- SMITH, D.C.: Publ. Health, Rep. 45, 116 (1930)
- SMITH, D.C. u. L. MILLER-PROUTT: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 56, 1 (1944)
- SMITH, D.A. u. M.F.A. WOODRUFF: Special Report Series No. 274. London, Medical Research Council (1951)

- SOUCI, W. u. A. SCHILLINGER: Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. 5, 273 (1956)
- SPECTOR, H., M.S. PETERSEN u. T.E. FRIEDEMANN: Methods for evaluation of nutritional adequacy and status. Natl. Acad. Sc.-Natl. Res. Council, Washington (1954)
- SUMMERFELDT, P.: Amer. J. Dis. Child 43, 284 (1932)
- SURE, B. u. Z.W. FORD, jr.: J. Biol. Chem. 146, 241 (1942)
- SUZUKI, U. et al., zit. in: Review of Japanese Literatur on Beriberi and Thiamine. Ed. N. Shimazono u. E. Katsura, March 1965, Kyoto, Japan
- SUZUOKI, Z., F. TOMINAGA, F. MATSUO, Y. SUMI u. M. MIYAKAWA: J. Nutr. 96, 433-444 (1968)
- SWANINATHAM, M. u. R.K. BHAGAWAN in: "Our Food", Madras (1969)
- SCHAPIRA, F.: Rev. franc. Etudes clin. biol. 5, 722 (1960)
- SCHENDEL, H.E. u. B.C. JOHNSON: J. Nutr. 54, 461-468 (1954)
- SCHLUTZ, F.W. u. E.M. KNOTT: J. Nutr. 15, 411 (1938)
- SCHLUTZ, F.W. u. E.M. KNOTT: Amer. J. Dis. Child 61, 231 (1941)
- SCHNEIDER, E. u. A. BURGER: Klin. Wschr. 17, 905 (1938)
- SCHOENHEIMER, R. u. D. RITTENBERG: J. Biol. Chem. 114, 381 (1936)
- SCHONDEL, A.: Acta paediatr. 35, 270 (1947)
- SCHOPFER, W.H.: Arch. Mikrobiol. 6, 139 (1935)
- SCHOPFER, W.H.: Experientia, Basel 1, 183-194 (1945)
- SCHOTTSTAEDT, W.W., R.H. PINSKY, D. MACKLER u. St. WOLF: Amer. J. Med. 25, 248 (1958)
- SCHREIER, K.: Die Brenztraubensäure und ihr Stoffwechsel. Aulendorf (1956)
- SCHRETZENMAYER, A.: Klin. Wschr. 2, 1737 (1937)
- SCHULTZ, A.S., L. ATKIN u. C.N. FREY: J. Amer. Chem. Soc. 60, 3084 (1938 a)
- SCHULTZ, A.S., L. ATKIN u. C.N. FREY: Science 88, 547 (1938 b)
- SCHULTZ, A.S., R.F. LIGHT u. C.N. FREY: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 38, 404 (1938 c)
- SCHULTZ, A.S., L. ATKIN u. C.N. FREY: J. Biol. Chem. 136, 713 (1940)
- SCHUMACHER, S.M.F., M.A. WILLIAMS u. R.L. LYMAN: J. Nutr. 86, 343-349 (1965)

- SCHWARTZ, E. u. R.W. MANTHEI: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 116, 1089 (1964)
- STARK, G. u. D. SCHLUND: Arch. Gynäk. 199, 134 (1963)
- Statistical Bulletins, Agricultural and Food Statistics 1952-1963. Organization for Economic Co-operation and Development (Paris 1965)
- Statens Institut för Folkhälsan. Var Föda, Födoämnessygieniska Avdelningen Vitaminavdelningen. Stockholm 2, 14 (1966)
- Statistisches Bundesamt: Der Verbrauch in Arbeitnehmerhaushaltungen 1949-1952. Statistik der Bundesrepublik Deutschland, Band 97, Stuttgart u. Köln (1954)
- Statistisches Bundesamt: Der Verbrauch in Haushaltungen von Rentnern und Fürsorgeempfängern in den Jahren 1952-1954. Wirtschaft und Statistik 7, 335-340, N.F. (1955)
- STEARNS, G., J.B. ADAMSON, T. MCKINLEY, T. LINNEN u. P.C. JEANS: Amer. J. Dis. Child 95, 185 (1958)
- STIEBELING, H.K. u. E.F. PHIPARD: "Diets of Family of Employed Wage Earners and Clerical Workers in Cities". U.S. Dept. Agric., Circ. 507 (1935)
- STIEBELING, H.K. u. E.F. PHIPARD zit. in: F. Bicknell u. H.F. Prescott: "The Vitamins in Medicine". P. 210, W. Heinemann, London (1953)
- STIELAU, W.J., R.A. FREEDLAND u. J.H. MEYER: J. Nutr. 87, 109 (1965)
- STIRN, F.E., A. ARNOLD u. C.A. ELVEJEHM: J. Nutr. 17, 485 (1939)
- TENNENT, D.M. u. R.H. SILBER: J. Biol. Chem. 148, 359 (1943)
- THANANGKUL, O. u. J.A. WHITAKER: Amer. J. Clin. Nutr. 18, 275 (1966)
- The Importance of Nutrition, the Health Education Council of Western Australia "The Importance of Nutrition", 1. Aufl., S. 40 (1961)
- THIELE, V.F., M. BRIN u. M.V. DIBBLE: Fed. Proc. 27, 679 (1968)
- THOMPSON, R.H.S. u. R.E. JOHNSON: Biochem. J. 29, 694 (1935)
- TOMASULO, P.A., M.H. KATER u. F.L. IBER: Amer. J. Clin. Nutr. 21, 1341 (1968)
- TOVERUD, K.U.: Zschr. Vitaminforsch. 10, 255 (1940)
- TRIPATHY, K.: Amer. J. Clin. Nutr. 21, 739 (1968)

- TUTTLE, W.W., M. WILSON, K. DAUM u. H. RHODES: J. Amer. Diet. Ass. 25, 21 (1949 a)
- TUTTLE, W.W., M. WILSON, K. DAUM u. H. RHODES: J. Amer. Diet. Ass. 25, 123 (1949 b)
- TUTTLE, W.W., M. WILSON, K. DAUM u. H. RHODES: J. Amer. Diet. Ass. 25, 322 (1949 c)
- UNGLAUB, W.G. u. G.A. GOLDSMITH: Evaluation of Vitamin Adequacy National Academy of Sciences - National Research Council, S. 69-81 Washington, D.C. (1954)
- U.S.-United States Department of Agriculture. Dietary Levels of households in the United States. Household Food Consumption Survey, Rep. No. 6, Washington, D.C. (1955)
- U.S.-United States Department of Agriculture. Household Food Consumption Survey 1955, Rep. 1-5 (1956) Washington
- URBACH, C., P.B. MACK u. J. STOKES: *Pediatr.* 1, 70 (1948)
- VARGA, E. u. K. LISSAK: *Ber. Physiol.* 134, 181 (1944)
- VEEN, A.G. VAN: *Geneesk. tschr. Ned.-Indie* 75, 2050 (1935)
- VEEN, A.G. VAN: *Geneesk. tschr. Ned.-Indie* 80, 1696 (1940)
- VENTURA, U. u. G. RINDI: *Experientia* 21, 645-646 (1965)
- Verbraucherdienst *Ausg. B*, XV, 2 (1970)
- VICTOR, M. u. R.D. ADAMS: *Amer. J. Clin. Nutr.* 9, 379 (1961)
- Vitamin Vademecum: Deutsche Hoffmann-La Roche AG. Grenzach/Baden, 3. Aufl. (1965)
- Voorlichtingsbureau voor de Voeding: Nederlandse Voedingsmiddelen Tabel., Den Haag (1961)
- Voorlichtingsbureau Voor de Voeding. De Voeding Voor Bejaarden, Den Haag (1965)
- WADE, A.E., F.E. GREENE, R.H. CIORDIA, J.S. MEADOWS u. W.O. CASLER: *Biochemical Pharmacology* 18, 2288-2292 (1969)
- WAGNER, K.-H., u. E. WAGNER-HERING: *Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg* 5, 635 (1966)
- WAIBEL, P.E., W.W. CRAVENS u. C.A. BAUMANN: *J. Nutr.* 50, 441-450 (1953)
- WALSHE, F.M.R.: *Lancet* 6, 382 (1945)
- WALTERS, J.H.: *Trop. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 60, 128 (1966)
- WANG, Y.L. u. J. YUDKIN: *Biochem. J.* 34, 343 (1940)

- WARNOCK, L.G. u. V.J. BURKHALTER: J. Nutr. 94, 256-269 (1968)
- WATSON, J.D. u. J. YUDKIN: Nature 184, Suppl. 12, 911 (1959)
- WEISER, H. in: "B-Vitamine, klinische und physiologisch-chemische Probleme, Schattauer, Stuttgart (1966)
- WEST, P.M. u. P.W. WILSON: Science 88, 334 (1938)
- WESTENBRINK, H.G.K. u. J. GOUDSMIT: Nature 139, 1108 (1937)
- WESTENBRINK, H.G.K. u. J. GOUDSMIT: Arch. néerl. Physiol. 23, 79 (1938)
- WHARTON, F.D., jr., J.C. FRITZ u. L.J. CLASSEN: J. Nutr. 69, 74 (1959)
- WHIPPLE, D.V. u. C.F. CHURCH: J. Biol. Chem. 114, CVII (1936)
- WIDDOWSON, D. zit. in: F. Bicknell u. F. Prescott: "The Vitamins in Medicine, p. 210, W. Heinemann, London (1953)
- WIEDENBAUER, F. u. H. Krüger: Über den Vitamin B₁ Haushalt des Säuglings. Zschr. Kinderh. 61, 52 (1939)
- WILDER, R.M.: Recent nutrition survey in Newfoundland; significance of the findings. Presented at the Conference on Nutrition in Newfoundland, sponsored by the Nutrition Foundation, Inc., April 4 (1949)
- WILKINS, R.W., S. WEISS u. F.H.L. TAYLOR: Ann. Int. Med. 12, 938 (1939)
- WILLIAMS, R.D.: J. Biol. Chem. 38, 465 (1919)
- WILLIAMS, R.D.: Towards the Conquest of Beriberi. Harvard University Press, Cambridge, Mass. (1961)
- WILLIAMS, R.D. u. I.K. CLINE: J. Amer. Chem. Soc. 58, 1504 (1936)
- WILLIAMS, R.D., H.L. MASON u. B.F. SMITH: Proc. Mayo Clin. 14, 787 (1939 a)
- WILLIAMS, R.D. u. T.D. SPIES: Vitamin B₁ and its Use in Medicine. The Macmillan Co. New York (1939 b)
- WILLIAMS, R.D., H.L. MASON, B.F. SMITH u. R.M. WILDER: Arch. Int. Med. 66, 785 (1940)
- WILLIAMS, R.D. u. H.L. MASON: Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 16, 433 (1941)
- WILLIAMS, R.D., H.L. MASON, B.F. SMITH u. R.M. WILDER: Arch. Int. Med. 69, 721 (1942)
- WILLIAMS, R.D., H.L. MASON u. R.M. WILDER: J. Amer. Med. Ass. 121, 943 (1943 a)

- WILLIAMS, R.D., H.L. MASON u. R.M. WILDER: J. Nutr. 25, 71 (1943 b)
- WILLIAMS, R.D., H.L. MASON, M.H. POWER u. R.M. WILDER: Arch. Int. Med. 71, 38 (1943 c)
- WILMES, G.: Proc. of Seventh Intern. Congr. of Nutrit. Hamburg 5, 540 (1966)
- WILSON, T.H.: Intestinal Absorption. Saunders, Philadelphia, London (1962)
- WILSON, M., W.W. TUTTLE, K. DAUM u. H. RHODES: J. Amer. Diet. Ass. 25, 221 (1949)
- WINDAUS, A., R. TSCHESCHE u. R. GREWE: Zschr. physiol. Chem. 27, 228 (1934)
- WINDHEUSER, J.J., TAKERU HIGUCHI: J. pharmaceutical Sciences 51, 354 (1962)
- WINTROBE, M.M., R.H. FOLLIS, jr., S. HUMPHREYS, H.J. STEIN u. M. LAURITSEN: J. Nutr. 28, 283 (1944)
- WIRTHS, W.: Landwirtschaft angewandte Wissenschaft Nr. 112, Landwirtschaftsverlag GmbH Hilstrup (1962 a)
- WIRTHS, W.: Berichte über Landwirtschaft 40, 845 (1962 b)
- WIRTHS, W.: Brot und Gebäck 20, 202 (1966 a)
- WIRTHS, W.: VII. Internatl. Ernähr.-Kongr. 1966 Hamburg, S. 98 (1966 b)
- WISEMAN, G.: Absorption from the Intestine. Academic Press, London, New York (1964)
- WOHL, M.G. u. R.S. GOODHART: Modern Nutrition in Health and Disease Lea and Febiger, Philadelphia (1964)
- WOLFE, S.J., M. BRIN u. C.S. DAVIDSON: J. Clin. Invest. 37, 1476-1484 (1958)
- WOSTMANN, B.S. u. P.L. KNIGHT: J. Nutr. 74, 103 (1961)
- YAEGER, R.G. u. O.N. MILLER: Exp. Parasitology 9, 215 (1960)
- YOUNG, E.G.: Canad. med. Assoc. J. 53, 527 (1945)
- YOUNG, C.M., F.W. CHALMERS, H.N. CHURCH, M.M. CLAYTON, R.E. TUCKER, A.W. WERTS u. W.P. FORSTER: J. Amer. Diet. Ass. 28, 124-128 (1952 a)
- YOUNG, C.M., G.C. HAGAN, R.E. TUCKER u. W.P. FORSTER: J. Amer. Diet. Ass. 28, 218-221 (1952 b)
- YOUNG, C.M., F.W. CHALMERS, H.N. CHURCH, M.M. CLAYTON, G.C. MURPHY u. R.E. TUCKER: J. Amer. Diet. Ass. 29, 1216-1220 (1953)

- YUDKIN, J.: Biochem. J. 48, 608 (1951)
- YUDKIN, J.: J. Nutr. 81, 183 (1963)
- ZBUZEK, V., D. BARTOSOVA, J. VACULA u. S. SPRYNAROVA: Nutr. et Dieta 2, 246-253 (1960)
- ZELLWEGER, H. u. W.H. ADOLPH: Hdb. Inn. Med. 6/2, 687, 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1954)
- ZIEVE, L., W.M. DOIZAKI u. L.E. STEENROOS: J. Laborat. Clin. Med. 72, 261 (1968 a)
- ZIEVE, L., W.M. DOIZAKI u. L.E. STEENROOS: J. Laborat. Clin. Med. 72, 268 (1968 b)
- ZIPORIN, Z.Z., E. BEIER, D.C. HOLLAND u. E.L. BIERMAN: Analyt. Biochem. 3, 1 (1962)
- ZIPORIN, Z.Z., W.T. NUNES, R.C. POWELL, P. WARING u. H.E. SAUBERLICH: J. Nutr. 85, 287 (1965 a)
- ZIPORIN, Z.Z., W.T. NUNES, R.C. POWELL, P.P. WARING u. H.E. SAUBERLICH: J. Nutr. 85, 297 (1965 b)
- ZOUAIN, M., J.J. GUJAWSKI u. R. BOTELHO: Brazil Ministerio de Saude, Commissao Nacional de Alimentacao (1961)

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α -KGS	α -Ketoglutarsäure
F-6-P	Fructose-6-Phosphat
G-6-P	Glucose-6-Phosphat
NADPH ₂	Nicotinsäureamid-adenin- dinucleotid-phosphat, reduziert
R-5-P	Ribose-5-Phosphat
TPP	Thiaminpyrophosphat
TTFD	Thiamintetrahydrofurfuryldisulfid
CMI	Carbohydrate Metabolic Index
R.Q.	Respiratorischer Quotient
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
FAO	Food and Agriculture Organization
ICNND	Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense
NRC	National Research Council
WHO	World Health Organisation

Für das Thema der vorliegenden Arbeit, für die Unterstützung, die Ratschläge und Diskussionen während der Fertigstellung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. H.D. C r e m e r sehr herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. H. B r u n e danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. I. B i t s c h für alle Anregungen, die sie mir während der Arbeit gab und Herrn P. B e h r , dem Betreuer der Institutsbibliothek, für die Hilfe bei der Literaturbeschaffung.

LEBENS LAUF

9. 6. 1930 geboren in Frankfurt/Main als ältestes Kind des Ingenieurs Karl Wagner und seiner Ehefrau Emma, geb. Fischer
- 1937 - 1947 Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums bis zur Obersekundareife in Kassel, Buchenau Kreis Hersfeld und Fulda
- 1947 - 1950 Besuch der Klassen I und II der Frauenfachschule in Fulda und Kassel, einschließlich Praktikum
Abschluß: S t a a t s p r ü f u n g in der H a u s w i r t s c h a f t
- 1950 - 1956 Tätigkeit als Hauswirtschaftsleiterin im Caritas-Heimkehrer-Erholungsheim in Lembach Kreis Fritzlar-Homberg und im Kasino- und Kantinenbetrieb der AEG-Fabriken in Kassel; während der Tätigkeit in den AEG-Fabriken Anerkennungsprüfung als Hauswirtschaftsleiterin und Beurlaubung zum Besuch der Diätschule des staatlichen Luitpoldkrankenhauses in Würzburg
- 1955 Abschluß: Staatl. anerk. D i ä t - a s s i s t e n t i n
- 1955 - 1958 Tätigkeiten als Diätassistentin in den AEG-Fabriken Kassel, im Kurhaus und Sanatorium Bühlerhöhe bei Baden-Baden, in der Lindenbergklinik in Melsungen und im Kantonsspital in Winterthur/Schweiz
23. 10. 1958 Staatl. Anerkennung als Diätküchenleiterin

1958 - 1964	Nach der Teilnahme an einem Ausbildungslehrgang zur Ernährungsberraterin am Fortbildungsinstitut für Ernährungsberatung und Diätetik der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, an der medizinischen Akademie in Düsseldorf, Tätigkeit als Ernährungsberaterin der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. in Frankfurt/Main
21. 10. 1963	Reifeprüfung in Hanau/Main
1964 - 1968	Studium der Haushalts- und Ernährungswissenschaften an der Justus Liebig-Universität in Giessen
27. 4. 1968	Diplomprüfung
Aug.-Nov. 1968	Tätigkeit als Oecotrophologin im Auftrag des Institutes für Ernährungswissenschaft I der Justus Liebig-Universität in einem Entwicklungshilfe-Projekt in Nordost-Brasilien
Dez. 1968 - Sept. 1969	am Institut für Ernährungswissenschaft I der Justus Liebig-Universität in Giessen als Wiss. Mitarbeiterin tätig
10. 2. 1969	Erste Staatsprüfung für das Lehramt an Berufsschulen, Berufsfachschulen, Fachschulen und höheren Fachschulen landwirtschaftlicher, hauswirtschaftlicher und nahrungsgewerblicher Fachrichtung
Dez. 1970	Doktorexamen

